

KUMAR
ABBAS
ASTER

رابینز ۲۰۱۳

اختصاصی

آسیب شناسی پایه

با مقدمه و نظارت:

دکتر مسلم بهادری

استاد ممتاز آسیب شناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران

ترجمه:

دکتر نسرين شایانفر

دانشیار آسیب شناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر مریم کدیور

دانشیار آسیب شناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر شیرین طراز جمشیدی

استادیار آسیب شناسی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

طاهره نعیمی

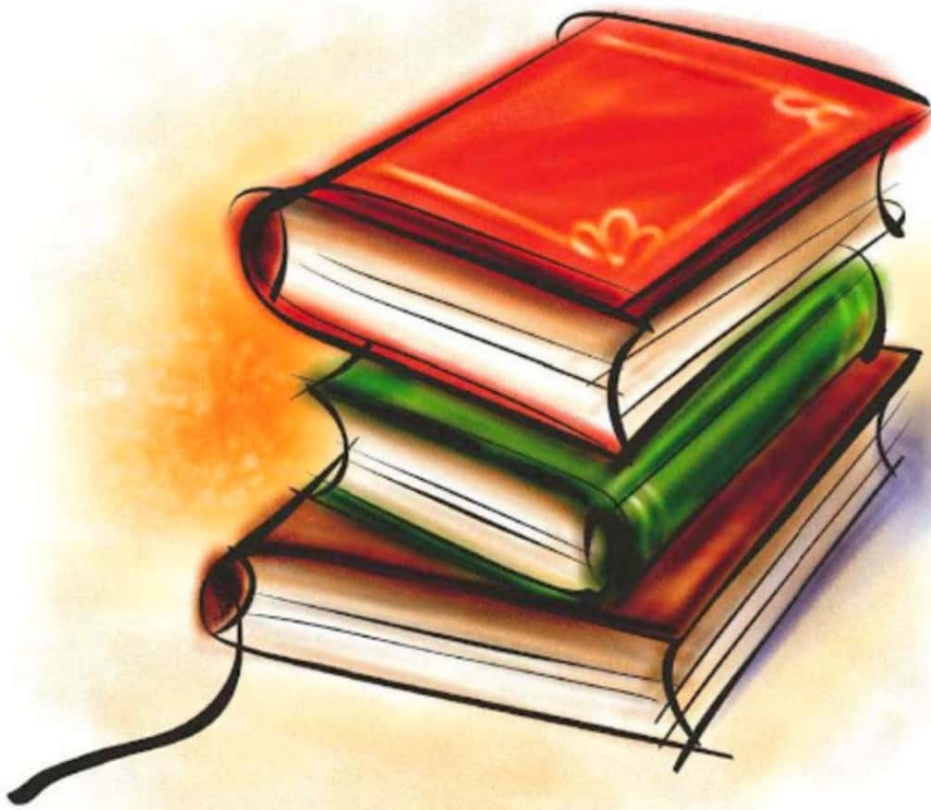
دکتر نیلما بهمنش

ویراستار:

دکتر آتوسا قریب

استادیار آسیب شناسی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

بزرگ ترین ربات منابع پزشکی



t.me/medical_jozveh_bot



برای دانلود کتاب های بیشتر به آدرس بالا مراجعه کنید

سرشناسه	کومار، وینی، ۱۹۲۲ - م.
عنوان و نام پدیدآور	Kumar, Vinay
مشخصات نشر	آسیب شناسی پایه رایبیز (اختصاصی) ۲۰۱۳ / وینی کومار، ابول عباس، جان استر : با مقدمه و نظارت مسلم بهادری؛ ترجمه نسرين شایانفر... (و دیگران) ؛ ویراستار آنوسا قریب.
مشخصات ظاهری	تهران : میرماه، ۱۳۹۲.
شابک	۷۲۰ ص: مصور(رنگی)، جدول(رنگی)، نمودار.
وضعیت فهرست نویسی	۲۵۰۰۰۰ ریال: 6-001-333-600-978
یادداشت	فیبا
یادداشت	کتاب حاضر ترجمه‌ی بخشی از کتاب "Robbins basic pathology, 9th. ed, c2013" است.
موضوع	مترجمان نسرين شایانفر، مریم کدیور، شیرین طراز جمشیدی، طاهره نعیمی، نیلما بهمنش.
شناسه افروده	آسیب شناسی
شناسه افروده	عباس، ابول ک.
شناسه افروده	Abbas, Abul K.
شناسه افروده	استر، جان سی.
شناسه افروده	Aster, Jon C.
شناسه افروده	بهادری، مسلم، ۱۳۰۵ - ناظر
شناسه افروده	شایانفر، نسرين، مترجم
شناسه افروده	قریب، آنوسا، ۱۳۵۱ - ویراستار
شناسه افروده	رایبیز، استنلی لئوئارد، ۱۹۱۵ - م. اصول پاتولوژی اختصاصی
رده بندی کنگره	۱۳۹۲ ۵۹۱۵۲ RB1۱۱/۵۹۱۵۲
رده بندی دیویی	۶۱۶/۰۷
شماره کتابشناسی ملی	۲۱۲۸۲۲۲



آسیب شناسی پایه رایبیز (اختصاصی) ۲۰۱۳

تألیف : Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jan C. Aster

با مقدمه : دکتر مسلم بهادری

ترجمه : دکتر نسرين شایانفر - دکتر مریم کدیور
دکتر شیرین طراز جمشیدی - طاهره نعیمی - نیلما بهمنش

ویراستار : دکتر آنوسا قریب
ناشر : انتشارات میر ماه

گرافیک متن : اینانلو
حروفچینی : محمد بهمنی

نوبت چاپ : دوم - ۱۳۹۴

تیراژ : ۵۰۰ جلد

لیتوگرافی : بهنرپر داز

چاپ : هادی

صحافی : چاوش

شابک : ۹۷۸ - ۶۰۰ - ۳۳۳ - ۰۰۱ - ۶

قیمت : ۴۵۰۰۰ تومان

تمامی حقوق قانونی اثر متعلق به انتشارات میرماه است.

تهران : تجریش ، دزاشیب، خیابان شهید رضائی، کوچه مرتضی عباسی، شماره ۳ ، واحد ۲

تلفن : ۲ - ۲۲۷۲۲۹۰۱ - فاکس : ۲۲۷۱۹۵۲۳

email : info@mirmah.com

www.mirmah.com

فهرست مطالب

فصل ۹- رگ‌های خونی.....	۱۱
فصل ۱۰- قلب.....	۶۱
فصل ۱۱- دستگاه‌های خونساز و لنفاوی.....	۱۱۸
فصل ۱۲- ریه.....	۱۸۹
فصل ۱۳- کلیه و دستگاه جمع‌آوری کننده آن.....	۲۶۲
فصل ۱۴- حفره دهان و دستگاه گوارش.....	۳۰۶
فصل ۱۵- کبد، کیسه صفرا و مجاری صفراوی.....	۳۷۸
فصل ۱۶- لوزالمعده (پانکراس).....	۴۳۴
فصل ۱۷- دستگاه تناسلی مذکر و دستگاه ادراری تحتانی.....	۴۴۸
فصل ۱۸- دستگاه تناسلی زنانه و پستان.....	۴۷۹
فصل ۱۹- دستگاه درون‌ریز.....	۵۲۵
فصل ۲۰- استخوان‌ها، مفاصل و تومورهای بافت نرم.....	۵۸۹
فصل ۲۱- اعصاب محیطی و عضلات.....	۶۳۳
فصل ۲۲- دستگاه عصبی مرکزی.....	۶۵۰
فصل ۲۳- پوست.....	۷۰۱
واژه‌یاب.....	۷۲۶

فصل

۹

رگ‌های خونی

مطالب فصل

ترومبوفلیت و فلیبوترومبوز	همه گیرشناسی آترواسکلروزیس	ساختار و عملکرد عروق خونی
سندرم‌های سیاهرگ اجوف فوقانی و تحتانی	نتایج بالینی بیماری آترواسکلروتیک	سازمان‌یابی عروقی
لنفانژیت و خیز لنفاوی	آنوریسم‌ها و دیسکسیون‌ها	سلول‌های اندوتلیال
تومورها	آنوریسم آئورت شکمی	سلول‌های عضله صاف رگ‌ها
تومورهای خوش‌خیم و وضعیت‌های شبه توموری	آنوریسم آئورت توراسیک	ناهنجاری‌های مادرزادی
تومورهای با درجهٔ بدخیمی متوسط (بینابینی)	دیسکسیون آئورت	تنظیم فشارخون
تومورهای بدخیم	واسکولیت‌ها	بیماری عروقی ناشی از افزایش فشارخون
آسیب‌شناسی مداخلات عروقی	واسکولیت‌های غیر عفونی	همه گیرشناسی هیپرتانسیون
استنت‌گذاری داخل عروقی	واسکولیت عفونی	پاسخ دیواره عروقی به آسیب
جایگزینی عروقی	اختلالات بیش‌فعال رگ خونی	ضخیم‌شدن انتیما: پاسخی کلیشه‌ای به آسیب عروقی
	پدیدهٔ رینود	آرتریواسکلروزیس
	واژواسپاسم رگ میوکارد	آترواسکلروزیس
	سیاهرگ‌ها و لنفاتیک‌ها	
	سیاهرگ‌های واریسی اندام‌ها	

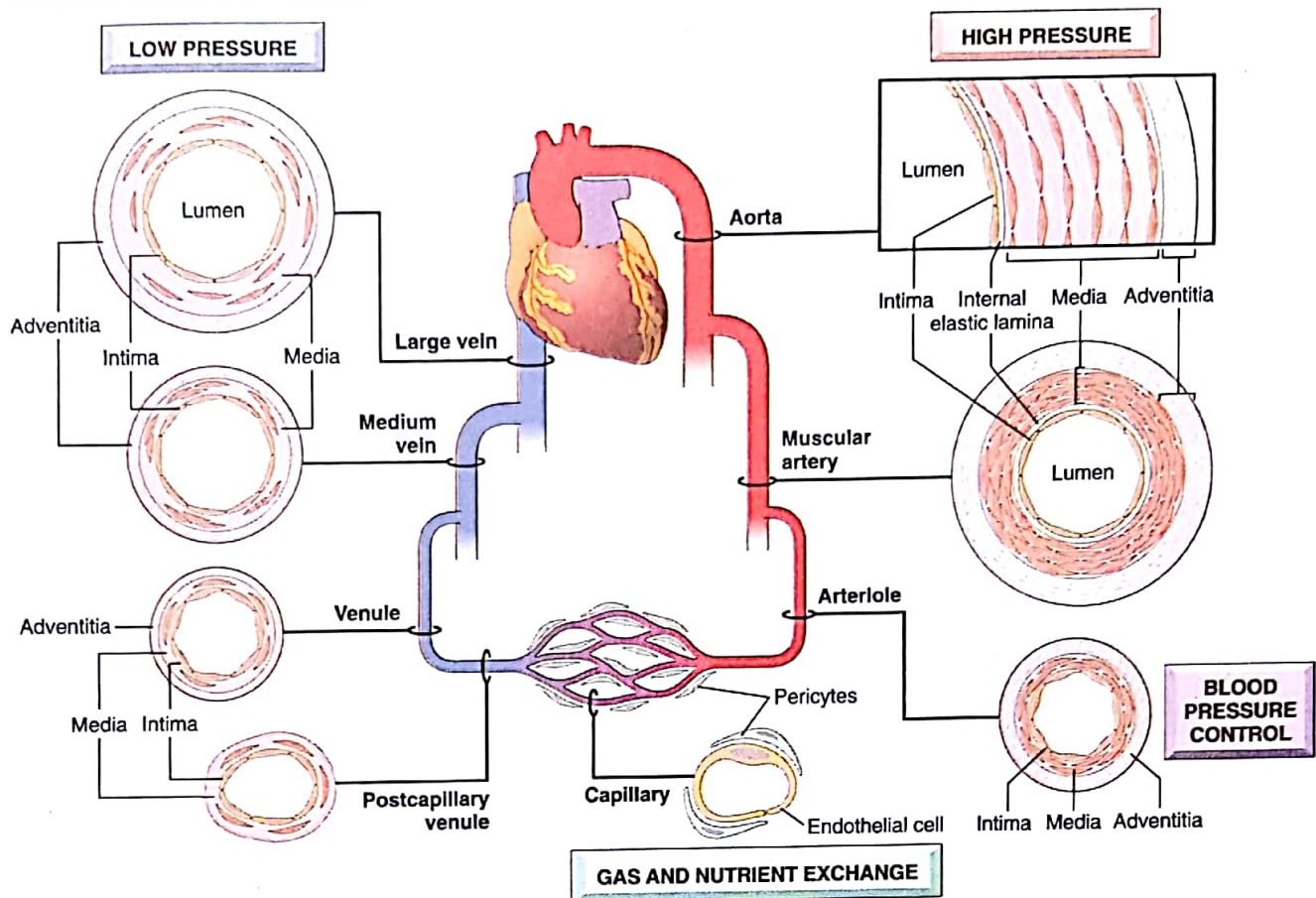
مبحث بعد مروری بر ساختار و عملکرد عروق است، که به عنوان پیش‌زمینه بیماری‌های عروق خونی که بعداً در این فصل بحث می‌شوند، ارائه شده است.

ساختار و عملکرد عروق خونی

از نظر ماهیت، تمام عروق خونی متشکل از یک لوله با مجرای پوشیده شده توسط سلول‌های اندوتلیال هستند که توسط مقادیر مختلفی از سلول‌های عضله صاف و ماتریکس خارج سلولی (ECM) احاطه شده‌اند. هر چند، ساختار هر کدام از این اجزاء در قسمت‌های مختلف سیستم خونی براساس نیازهای عملکردی

بیماری‌های عروقی مرکز توجه در طب هستند، زیرا مسئول بعضی از شایع‌ترین و کشنده‌ترین بیماری‌های انسانی می‌باشند. هر چند که بیماری‌های سرخرگ‌ها از نظر بالینی قابل توجه‌تر می‌باشند، با این وجود بیماری‌های سیاهرگی نیز می‌توانند باعث تخریب شوند. ناهنجاری‌های عروقی به واسطهٔ دو سازوکار عمده، بیماری بالینی ایجاد می‌کنند:

- تنگی یا مسدودشدن کامل مجرای رگ، چه پیشرونده (به طور مثال توسط آترواسکلروزیس) و چه به طور ناگهانی (به عنوان مثال توسط ترومبوز یا آمبولی).
- تضعیف دیواره‌های عروق که منجر به اتساع و یا پارگی می‌شوند.



شکل ۹-۱. ویژگی‌های عروقی منطقه‌ای. هر چند تمام عروق اجزای کلی مشابهی دارند، ولی ضخامت و ترکیب لایه‌های متفاوت مثل عملکرد نیروهای همودینامیک و نیازهای بافتی، مختلف می‌باشند.

دارند ولی بیشترین وضوح را در عروق بزرگ و به خصوص سرخرگ‌ها دارند. انتیما شامل لایه منفردی از سلول اندوتلیال روی یک غشای پایه با لایه نازکی ECM زیر آن می‌باشد؛ که توسط غشاء الاستیک متراکمی به نام لایه الاستیک داخلی از مدیا جدا شده است. مدیا به صورت غالب از سلول‌های ماهیچه‌ای صاف و ECM تشکیل شده است، که به وسیله بافت همبندی نسبتاً شل، رشته‌های عصبی و رگ‌های کوچکتر ادوانتیس احاطه شده است. در بعضی رگ‌ها، حد فاصل مدیا و ادوانتیس، لایه الاستیک خارجی قرار گرفته است. انتشار اکسیژن و مواد غذایی از مجرا کافی است تا عروق با دیواره نازک و سلول‌های ماهیچه‌ای صاف داخلی تمام رگ‌ها را تقویت کند. با وجود این، در عروق بزرگ و متوسط، سرخرگچه‌های کوچک داخل ادوانتیس (وازاوازاوم)^(۱)، که تحت‌اللفظی «رگ‌ها» نیز نامیده می‌شوند (نیم تا دو سوم خارجی مدیا را تغذیه می‌کنند.

متفاوت است (شکل ۹-۱). به جهت مقابله با جریان نبض‌دار و فشارخون بالاتر، دیواره‌های سرخرگی از سیاهرگی ضخیم‌تر بوده و دارای لایه‌های تقویتی سلول‌های ماهیچه صاف می‌باشند. همان‌طور که سرخرگ‌ها به سمت شریانچه‌ها باریک می‌شوند، نسبت ضخامت دیواره به قطر مجرا افزایش می‌یابد، تا تنظیم دقیق‌تر فشارهای داخل عروقی میسر گردد. از سوی دیگر سیاهرگ‌ها، عروق با دیواره نازک قابل انبساطی هستند که ظرفیت بالایی دارند. با این ویژگی‌ها، ضایعات آسیب‌شناختی خاص به طور اختصاصی انواع خاصی از عروق را درگیر می‌کنند. برای مثال، آترواسکلروزیس به طور عمده در سرخرگ‌های بزرگتر و عضلانی رخ می‌دهد، در حالی که افزایش فشارخون شریانچه‌های کوچک را تحت تأثیر قرار می‌دهد، و انواع خاصی از واسکولیت‌ها به طور مشخص فقط رگ‌هایی با قطر خاص را درگیر می‌کنند.

دیواره رگ از سه لایه متحدالمرکز انتیما، مدیا و ادوانتیس تشکیل شده است (شکل ۹-۱). این لایه‌ها در تمام رگ‌ها وجود

1- Vasa vasorum

دارند. مویرگ ها با دیواره های نازک و با جریان آهسته، به طور ایده آل جهت تعویض سریع مواد قابل انتشار بین خون و بافت ها مناسب هستند. از آنجا که عملکرد طبیعی بافت به تأمین کافی اکسیژن و مواد مغذی، بستگی دارد و انتشار این مواد در فاصله بیش از ۱۰۰ میکرومتر فاقد کارایی است، شبکه مویرگی بیشتر بافت ها بسیار غنی می باشد؛ بالاترین تراکم مویرگی در بافت هایی که از نظر متابولیک فعال هستند (مثل قلب) وجود دارد.

وریدها خونی که از بسترهای مویرگی به سیاهرگچه های پس مویرگی^(۱) می رسد را دریافت می کنند، که به هم آناستوموز شده و سیاهرگچه های جمع کننده و سیاهرگ های به طور پیشرونده بزرگتر را می سازند. در جریان التهاب، تراوش رگی (ادم) و مهاجرت لکوسیتی عمدتاً در سیاهرگچه های بعد مویرگی رخ می دهد (فصل ۲).

سیاهرگ ها نسبت به سرخرگ هایی که در سطح مشابه منشعب می شوند، قطر بزرگتر، مجرای بزرگتر و دیواره نازکتر و ساده تری دارند که همگی برای فشار پایین موجود در انتهای سیاهرگی جریان خون انطباق یافته اند (شکل ۹-۱). پس، سیاهرگ ها بیشتر مستعد اتساع، فشرده شدن از بیرون و نفوذ تومورها و جریان های التهابی می باشند. در سیاهرگ هایی که خون برخلاف نیروی جاذبه جریان دارد (مثل سیاهرگ های اندام تحتانی)، دریچه های سیاهرگی مانع جریان معکوس می شوند. دستگاه سیاهرگی در مجموع ظرفیت بالایی دارد و به طور طبیعی تقریباً دو سوم کل خون سیستمیک را شامل می شود.

لنفاتیک ها مجاری با دیواره نازک و مفروش از اندوتلیوم هستند که مایع (لنف) را از بافت بینابینی زهکشی کرده، از طریق مجرای توراسیک به خون باز می گردانند. لنف هم چنین حاوی سلول های التهابی تک هسته ای و مجموعه ای از پروتئین هاست. در طی عبور مایع بینابینی به گره های لنفاوی، لنفاتیک ها قادرند به طور مداوم بافت های محیطی را جهت بررسی عفونت، کنترل کنند. این معابر هم چنین می توانند بیماری را از طریق رساندن میکروب ها یا سلول های توموری به نقاط دور منتشر کنند.

سلول های اندوتلیال

اندوتلیوم لایه ای سرتاسری از سلول های پوشاننده تمام دستگاه رگی است که جنبه های زیادی از عملکرد جریان خون و عروق را تنظیم می کند (جدول ۹-۱). سلول های اندوتلیال در حال استراحت سطح تماس غیر ترومبوژنیک خون - بافت را حفظ

سازمان یابی عروقی

بر پایه اندازه و ساختار، سرخرگ ها به سه دسته تقسیم می شوند:

- سرخرگ های بزرگ الاستیک (مانند آئورت، شاخه های قوسی، سرخرگ های ایلایک و ریوی). در این رگ ها، رشته های الاستیک و سلول های عضله صاف به صورت متناوب بین مدیا قرار می گیرند، که در طی سیستول اتساع یافته (و مقداری انرژي هر ضربه قلبی را ذخیره می کند)، و در طی دیاستول جمع می شوند تا خون را به سمت رگ های محیطی تر سوق دهند. با افزایش سن، خاصیت ارتجاعی از دست رفته، و عروق تبدیل به "لوله های سفتی" می شوند که فشارهای بالای شریانی را به ارگان های دورتر انتقال داده، یا تبدیل به مجراهای گشاد و پیچ و خم خورده ای می شوند که مستعد پارگی اند.
- سرخرگ های با اندازه متوسط عضلانی (مثل سرخرگ های کرونر و کلیوی). مدیا در اینجا بیشتر از سلول های عضله صاف تشکیل شده و الاستین محدود به دو لایه الاستیک داخلی و خارجی است. سلول های عضله صاف مدیا به صورت دایره ای یا مارپیچی دور مجرا قرار گرفته، و جریان خون منطقه ای توسط انقباض سلول عضله صاف (انقباض عروقی) و شل شدن آن (اتساع عروقی) تنظیم می شود که به وسیله سیستم عصبی خودکار و عوامل متابولیک موضعی (مثل اسیدوز) کنترل می گردد.
- سرخرگ های کوچک (قطر ۲ میلی متر یا کمتر) و سرخرگچه ها (با قطر ۲۰ تا ۱۰۰ میکرومتر) که درون بافت همبند بینابینی اندام ها قرار دارند. مدیا در این عروق اغلب از سلول های عضله صاف تشکیل شده است. سرخرگچه ها نقاط تنظیم مقاومت در برابر جریان خون هستند؛ وقتی فشار در طی عبور از سرخرگچه ها کاهش می یابد، سرعت جریان خون به سرعت کاهش یافته، و جریان به جای ضربانی یکنواخت می شود. به دلیل اینکه مقاومت مجرا به جریان مایع، نسبت عکس با توان چهارم قطر دارد (یعنی نصف شدن قطر مقاومت را ۱۶ برابر می کند)، تغییر کوچکی در اندازه مجرای آرتریول ها، اثرات شدیدی بر فشارخون خواهد داشت.
- مجرای مویرگ ها تقریباً به اندازه قطر یک گویچه سرخ (۷ تا ۸ میکرومتر) است. این رگ ها به وسیله سلول های اندوتلیال و سلول های شبه سلول عضله صاف که پرسیت (pericyte) نامیده می شوند، پوشیده شده اند. در مجموع، مویرگ ها دارای سطح مقطع بسیار بزرگی هستند و سرعت جریان خون کمی

1- post capillary venules

استرس‌های همودینامیک (مثل فشارخون بالا) و یا عوامل وازواکتیو (مثل هیستامین در التهاب) گسسته می‌شوند و منجر به جریان سیل آسای الکترولیت‌ها و پروتئین‌ها به بافت‌های اطراف می‌گردند. ترانسیتوز (transcytosis) عروقی هم‌چنین حرکت مقادیر بزرگ مواد محلول را از بین اندوتلیوم سالم میسر می‌سازد. هم‌چنین سلول‌های اندوتلیال نقش فعالی در اعطای اجازه خروج به لکوسیت‌ها در جریان التهاب ایفاء می‌کنند (فصل ۲).

هر چند که سلول‌های اندوتلیال خصوصیات مشترکی دارند، ولی براساس جایگاه تشریحی و تطابق پویا با وضعیت محیط خود، تفاوت‌های فنوتیپی اساسی دارند. بنابراین، جمعیت‌های سلول اندوتلیالی از مناطق مختلف سیستم عروقی (مثلاً رگ‌های بزرگ در مقابل مویرگ‌ها، یا شریان‌ها در مقابل وریدها) برنامه‌ها و رفتارهای رونویسی متمایزی دارند. منافذ (سوراخ‌ها) در سلول‌های اندوتلیال پوشاننده طناب‌های هپاتوسیستی یا گلومرول‌های کلیوی، جهت تسهیل فیلتراسیون اختصاص یافته‌اند. برعکس، سلول‌های اندوتلیال - در همراهی با آستروسیت‌ها - در دستگاه عصبی مرکزی، یک سد خونی - مغزی بسیار نفوذناپذیر ایجاد می‌کنند.

نگهداری یک سلول اندوتلیال "طبیعی" غیر ترومبوزیک نیازمند جریان خون لامینار، عوامل رشد به خصوص (مثل عامل رشد اندوتلیال عروقی [VEGF])، و اتصال محکم به غشای پایه زیرین است (شکل ۲-۹). تروما یا سایر آسیب‌هایی که دیواره عروق را از سلول‌های اندوتلیال برهنه می‌کنند واضحاً کفه را به سمت ترومبوز و انقباض عروقی سنگین می‌کنند. به هر حال، سلول‌های اندوتلیال هم‌چنین به محرک‌های پاتولوژیک و فیزیولوژیک مختلفی توسط تنظیم عملکرد معمولی (سرشتی) و بروز خصوصیات جدید (قابل القاء) پاسخ می‌دهند - فرایندی که فعال شدن اندوتلیالی نامیده می‌شود. القاکنده‌های فعالیت اندوتلیال شامل محصولات باکتریایی، سایتوکاین‌های التهابی، استرس‌های همودینامیک و فرآورده‌های چربی (مربوط به آترواسکلروزیس، بعداً توضیح داده می‌شود)، محصولات انتهایی گلیکاسیون پیشرفته (مهم در آسیب عروقی دیابتی)، ویروس‌ها، کمپلمان، و آزارهای متابولیک مختلف (مثل هایپوکسی) می‌باشند (شکل ۲-۹). سلول‌های اندوتلیال فعال شده تغییر شکل داده، مولکول‌های اتصال را بیان کرده، و سایتوکاین‌ها، عوامل رشد، عوامل پیش و ضد انعقادی و گروهی از سایر محصولات از نظر بیولوژیکی فعال را تولید می‌کنند - که همگی احتمالاً در پاسخ به محرک‌های اصلی دخالت دارند. برخی از این پاسخ‌ها سریع (در عرض چند دقیقه)، برگشت‌پذیر و غیروابسته به ساخت پروتئین جدید هستند (به طور مثال، انقباض اندوتلیال القاء شده به وسیله هیستامین)؛ سایر تغییرات شامل

جدول ۱-۹. خواص و عملکرد سلول اندوتلیال

ویژگی / عملکرد	واسطه‌ها / تولیدات
حفظ نفوذپذیری سد غشایی	
ساخت تنظیم کننده‌های ضد انعقادی، آنتی‌ترومبوتیک و فیبرینولیتیک	پروستاگلندین ترومبومودولین مولکول‌های شبه‌هپارین فعال‌کننده پلاسمینوژن
ساخت مولکول‌های پیش‌انعقادی	عامل فون ویلبراند عامل بافتی مهارکننده فعال‌کننده پلاسمینوژن
تولید بستر خارج سلولی	کلاژن، پروتئوگلیکان‌ها
تعدیل جریان عروق و فعالیت مجدد عروقی	منقبض‌کننده‌های عروقی: اندوتلین، ACE گشادکننده‌های عروقی: NO، پروستاگلندین
تنظیم التهاب و ایمنی	IL-1, IL-6, کموکاین‌ها مولکول‌های چسبندگی: VCAM-1, ICAM-1, E-سلکتین، P-سلکتین آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی
تنظیم رشد سلول	محرک‌های رشد: PDGF, FGF, CSF مهارکنندگان رشد: هپارین، TGF- β
اکسیداسیون LDL	

ACE: آنزیم مبدل آنژیوتانسین، CSF: عامل محرک کلنی، FGF: عامل رشد فیبروبلاست، ICAM: مولکول چسبندگی بین سلولی، IL: اینترلوکین، LDL: لیپوپروتئین با چگالی پایین، NO: اکسید نیتریک، PDGF: عامل رشد مشتق از پلاکت، TGF- β : عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا، VCAM: مولکول چسبندگی سلول عروقی.

کرده (فصل ۳)، التهاب را تعدیل نموده (فصل ۲)، و رشد سایر انواع سلولی، به خصوص سلول‌های ماهیچه‌ای صاف را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

سلول‌های اندوتلیال واکنش عروقی سلول‌های عضله صاف زیرین را به وسیله تولید عوامل شل‌کننده (مثل نیتریک اکسید [NO]) و عوامل منقبض‌کننده (مثل اندوتلین) تحت تأثیر قرار می‌دهند. به طور طبیعی در نواحی بسیاری، اتصالات بین سلولی اندوتلیال غیرقابل نفوذ هستند. هر چند، این اتصالات تحت تأثیر

فعالیت مهاجرتی و تکثیری سلول های عضلانی صاف به وسیله عوامل متعددی تنظیم می شوند. در بین مهم ترین عوامل پیش رشدی، عامل رشد مشتق از پلاکت (PDGF)، اندوتلین، ترومبین، عوامل رشد فیبروبلاست، و مدیاتورهای التهابی مثل اینترفرون γ (IFN- γ) و اینترلوکین ۱ (IL-1) قرار دارند. عواملی که سلول های عضلانی صاف را در یک وضعیت خاموش نگه می دارند شامل موارد زیرند: هپارین سولفات، NO، و عامل رشد تغییر شکل دهنده α (TGF α).

خلاصه

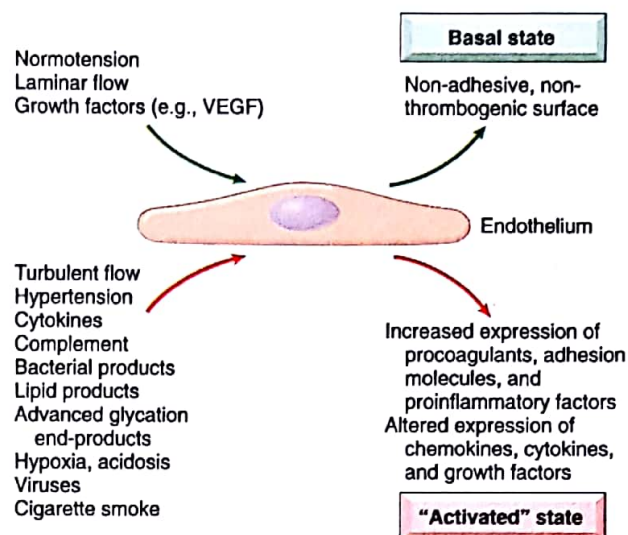
ساختمان و عملکرد عروق

- تمام رگ ها به وسیله اندوتلیوم پوشیده شده اند؛ گرچه تمام سلول های اندوتلیالی در برخی خصوصیات همئوستاتیک مشترک هستند، ولی سلول های اندوتلیال در بستر عروقی مخصوص ویژگی های خاصی دارند که عملکردهای اختصاصی بافت را میسر می سازد (مثلاً سلول های اندوتلیال منفذدار در گلو مرون های کلیوی).
- نسبت سلول عضلانی صاف و ماتریکس اجزای دیواره های رگ (مثلاً در سرخرگ ها، سیاهرگ ها و مویرگ ها) براساس نیازهای همودینامیک (مثل فشار، ضربان) و نیازهای عملکردی متفاوتند.
- عملکرد سلول اندوتلیال به شدت هم در وضعیت های پایه و هم در حالت فعال شدگی تنظیم می شود. محرک های فیزیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک مختلف فعالیت اندوتلیال و اختلال عملکردی را القا می کنند که فنوتیپ سلول اندوتلیال را تغییر می دهد (مثلاً پیش انعقادی در مقابل ضد انعقادی، پیش التهابی در مقابل ضد التهابی، غیرچسبنده در مقابل چسبنده).

ناهنجاری های مادرزادی

هر چند که انواع آناتومیک غیرمعمول انشعابات و اتصالات رگ ها، به ندرت علامت دار هستند، اما شناخت آنها برای جلوگیری از عوارض در طی عمل جراحی مهم می باشد، مثل زمانی که یک رگ در موقعیت غیرمنتظره آسیب می بیند. جراحان قلب و کاردیولوژیست های مداخله گر نیز باید با واریانت های سرخرگ کرونری آشنا باشند. در بین ناهنجاری های رگی مادرزادی، سه مورد مهم می باشند که ذکر می شوند:

- آنوریسم های بری (Berry) بیرون زدگی های سرخرگی با دیواره نازک در رگ های مغزی هستند؛ به صورت معمول در نواحی انشعاب اطراف حلقه ویلیس دیده می شوند؛ و در



شکل ۲-۹. وضعیت سلول اندوتلیال پایه و فعال شده. فشارخون طبیعی، جریان لامینار، و سطوح عوامل رشد ثابت، سلول اندوتلیال در وضعیت پایه نگاه می دارند که باعث حفظ سطح غیرترومبوژنیک و تون مناسب ماهیچه صاف دیواره عروق می شود. آسیب یا تماس با واسطه های خاص منجر به فعال شدن اندوتلیال می شود، وضعیتی که سلول های اندوتلیال سطوح چسبنده و پیش انعقادی داشته، و عواملی آزاد می کنند که منجر به انقباض و/یا تکثیر ماهیچه صاف و ساخت ماتریکس می گردد.

دگرگونی هایی در بروز ژن و پروتئین می باشند و ممکن است طی روزها رخ دهند یا فروکش کنند. تماس سلول های اندوتلیال با القاکننده های فعالیت در مقادیر بالا یا برای دوره های پیوسته ممکن است منجر به اختلال عملکرد اندوتلیال شود، که با اختلال در اتساع عروق وابسته به اندوتلیوم، وضعیت بیش انعقادی، و افزایش تولید ریشه آزاد اکسیژن مشخص می گردد. اندوتلیوم با اختلال عملکرد می تواند باعث آغاز ترومبوز و تسهیل آترواسکلروز شود، یا در تولید ضایعات عروقی ناشی از افزایش فشارخون و دیابت شرکت کند.

سلول های عضله صاف رگ ها

سلول های عضلانی صاف عامل مهمی در ترمیم طبیعی رگ و در فرآیندهای آسیب شناختی نظیر آترواسکلروز می باشند. سلول های عضلانی صاف وقتی به وسیله عوامل مختلف تحریک می شوند می توانند تکثیر یافته، ساخت کلاژن، الاستین و پروتئوگلیکان ECM را تنظیم کنند، و عوامل رشد و سیتوکاین ها را آزاد کنند. سلول های عضله صاف رگ ها همچنین موجب انقباض یا اتساع رگی در پاسخ به محرک های فیزیولوژیک یا دارویی می شوند.

● برون‌ده قلبی ناشی از عملکرد حجم ضربه‌ای و تعداد ضربان قلب است. مهم‌ترین تعیین‌کننده حجم ضربه‌ای فشار پرشدگی می‌باشد، که به وسیله هومئوستاز سدیم و تأثیر آن بر حجم خون تنظیم می‌گردد. ضربان قلب و انقباض میوکارد (عامل دوم مؤثر بر حجم ضربه‌ای) هر دو به وسیله سیستم‌های α و β آدرنرژیک تنظیم می‌شوند (علاوه بر تأثیرشان بر تون عروقی).

● مقاومت محیطی عمدتاً در سطح سرخرگچه‌ها به وسیله عوامل عصبی و هورمونی تعیین می‌شود. تونوس رگ‌ها بازتابی از تعادل بین عوامل مؤثر بر انقباض عروقی (از جمله آنژیوتانسین II و کاته‌کولامین‌ها و اندوتلین) و گشادکننده‌های رگی (از جمله کینین‌ها، پروستاگلاندین‌ها و NO) می‌باشد. عروق مقاومتی همچنین دارای خاصیتی به نام خودتنظیمی^(۱) هستند که از طریق آن افزایش جریان خون موجب انقباض رگی می‌شود تا بافت‌ها در مقابل خون‌رسانی اضافه محافظت شوند. در نهایت، فشارخون به وسیله pH بافتی و هیپوکسی تنظیم شده تا با نیازهای متابولیک موضعی سازگار شود.

عواملی که از کلیه‌ها، آدرنال‌ها، و میوکارد آزاد می‌شوند متقابلاً عمل می‌کنند تا تون عروقی را تحت تأثیر قرار داده و با تنظیم سدیم حجم خون را تنظیم کنند (شکل ۴-۹). کلیه‌ها روزانه ۱۷۰ لیتر پلاسما شامل ۲۳ مول نمک را فیلتر می‌کنند. بنابراین، با یک رژیم معمول شامل ۱۰۰mEq سدیم، ۹۹/۵٪ نمک فیلتر شده باید بازجذب شود تا سطح سدیم کل بدن حفظ شود. حدود ۹۸٪ سدیم فیلتر شده به وسیله ناقلین فعال متعددی بازجذب می‌شود. بازیافت ۲٪ سدیم باقی مانده به وسیله کانال سدیم اپی‌تلیال (ENaC) انجام می‌شود، که به دقت توسط سیستم رنین - آنژیوتانسین تنظیم می‌گردد؛ این مسیر است که تعادل سدیم خالص را تعیین می‌کند.

کلیه‌ها از طریق دستگاه رنین - آنژیوتانسین بر مقاومت محیطی و ترشح/احتباس سدیم تأثیر می‌گذارند. کلیه‌ها و قلب سلول‌هایی دارند که تغییرات فشارخون یا حجم خون را حس می‌کنند. در پاسخ، این سلول‌ها تنظیم‌کننده‌های مهم متعددی را آزاد می‌کنند که در این صحنه بازی کرده تا فشارخون طبیعی را حفظ کنند، چنان که در زیر می‌بینید:

● رنین یک آنزیم پروتئولیتیک است که توسط سلول‌های جنب گلومرولی کلیه، سلول‌های میوآپی‌تلیالی که اطراف شریانچه‌های آوران گلومرول هستند، تولید می‌شود. رنین در پاسخ به فشارخون پایین در شریانچه‌های آوران، افزایش

جایی که مدیای سرخرگ به طور مادرزادی نازک شده رخ می‌دهند و می‌توانند به طور خودبه‌خود پاره شده و منجر به خونریزی داخل مغزی کشنده شوند (فصل ۲۲ را ببینید).

● فیستول‌های سرخرگی سیاهرگی (AV)، ارتباطات غیرطبیعی، بین سرخرگ‌ها و سیاهرگ‌ها بوده که بستر مویرگی بینابینی ندارند. خاستگاه آنها معمولاً نقایص تکاملی است ولی ممکن است به دلیل پاره‌شدن آنوریسم سرخرگی به داخل سیاهرگ‌های مجاور، آسیب‌های نافذ که سرخرگ‌ها و سیاهرگ‌ها را سوراخ می‌کنند، یا نکرورالتهابی رگ‌های مجاور نیز ایجاد شوند. همچنین فیستول AV جهت تأمین دسترسی به رگ در همودیالیز مزمن، با جراحی ایجاد می‌شود. فیستول‌های AV بزرگ می‌توانند با ایجاد شانت حجم‌های زیادی از خون را از گردش خون سرخرگ به سیاهرگ منتقل کرده، باعث نارسایی قلبی با برون‌ده بالا شوند.

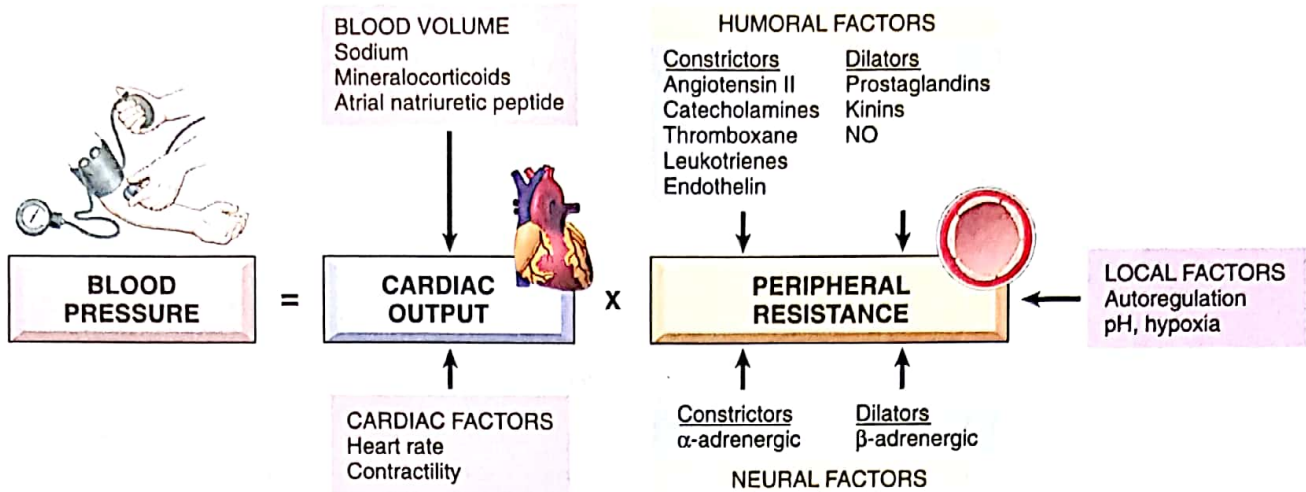
● دیس‌پلازی فیبری عضلانی ضخیم‌شدن نامنظم موضعی دیواره سرخرگ‌های عضلانی با اندازه متوسط و بزرگ به علت هیپرپلازی و فیبروز مدیا و اینتِما می‌باشد. این حالت می‌تواند در هر سنی ظاهر کند ولی بیشتر در زنان جوان رخ می‌دهد. ضخیم‌شدن موضعی دیواره منجر به تنگی مجرا شده یا می‌تواند با اسپاسم غیرطبیعی رگ همراه باشد که جریان عروقی را کاهش می‌دهد، این حالت در سرخرگ کلیوی ممکن است منجر به هیپرتانسیون رنوواسکولار گردد. بین قطعات موضعی با دیواره ضخیم، سرخرگ اغلب تضعیف مدیا را به نمایش می‌گذارد؛ بیرون‌زدگی‌های کوچک عروقی می‌توانند در این نواحی رگ ایجاد شده و گاهی پاره شوند.

تنظیم فشارخون.

فشارخون سیستمیک و موضعی باید در یک محدوده باریک باقی بماند تا از نتایج مضر جلوگیری کند. فشارخون پایین (هایپوتانسیون) منجر به خون‌رسانی ناکافی اندام، اختلال عملکرد اندام، و گاهی مرگ بافتی می‌شود. برعکس، فشارخون بالا (هایپرتانسیون) باعث آسیب رگ و اندام انتهایی شده و یکی از عوامل خطر اصلی آترواسکلوئوزیس است (بعداً توضیح داده می‌شود).

فشارخون ناشی از عملکرد برون‌ده قلبی و مقاومت عروق محیطی است که هر دو تحت تأثیر عوامل محیطی و ژنتیکی متعددی هستند (شکل ۳-۹). ترکیب موارد متعددی خون‌رسانی کافی سیستمیک را، با وجود تفاوت‌های نیاز هر ناحیه تضمین می‌کند.

1- autoregulation



شکل ۳-۹. تنظیم فشارخون

خلاصه

تنظیم فشارخون

- فشارخون به وسیله مقاومت عروق و برون‌ده قلبی تعیین می‌شود.
- مقاومت عروقی در سطح شریانچه‌ها تنظیم شده، و به وسیله اثرات عصبی و هورمونی تحت تأثیر قرار می‌گیرد.
- برون‌ده قلبی توسط ضربان قلب و حجم ضربه‌ای تعیین می‌شود، که به وسیله حجم خون تحت تأثیر قرار می‌گیرد. حجم خون به نوبه خود عمدتاً به وسیله ترشح یا بازجذب سدیم تنظیم می‌شود.
- رنین، تنظیم‌کننده اصلی فشارخون، توسط کلیه‌ها در پاسخ به کاهش فشارخون در شریانچه‌های آوران ترشح می‌شود. در حقیقت، رنین آنژیوتانسینوزن را به آنژیوتانسین I می‌شکند؛ متعاقباً کاتابولیسم محیطی آنژیوتانسین II را تولید می‌کند، که فشارخون را توسط افزایش تون سلول عضلانی صاف عروقی و افزایش ترشح آلدوسترون آدرنال، و متعاقباً، بازجذب سدیم از کلیه تنظیم می‌کند.

بیماری عروقی ناشی از افزایش فشارخون

هیپرتانسیون یک مشکل سلامتی اصلی در دنیای پیشرفته می‌باشد، گرچه گاهی با شکل حاد تهاجمی تظاهر می‌کند، اما فشارخون بالا اغلب تا سال‌ها بدون نشانه باقی می‌ماند. این وضعیت مودیان گاهی به عنوان هیپرتانسیون خوش‌خیم نامیده

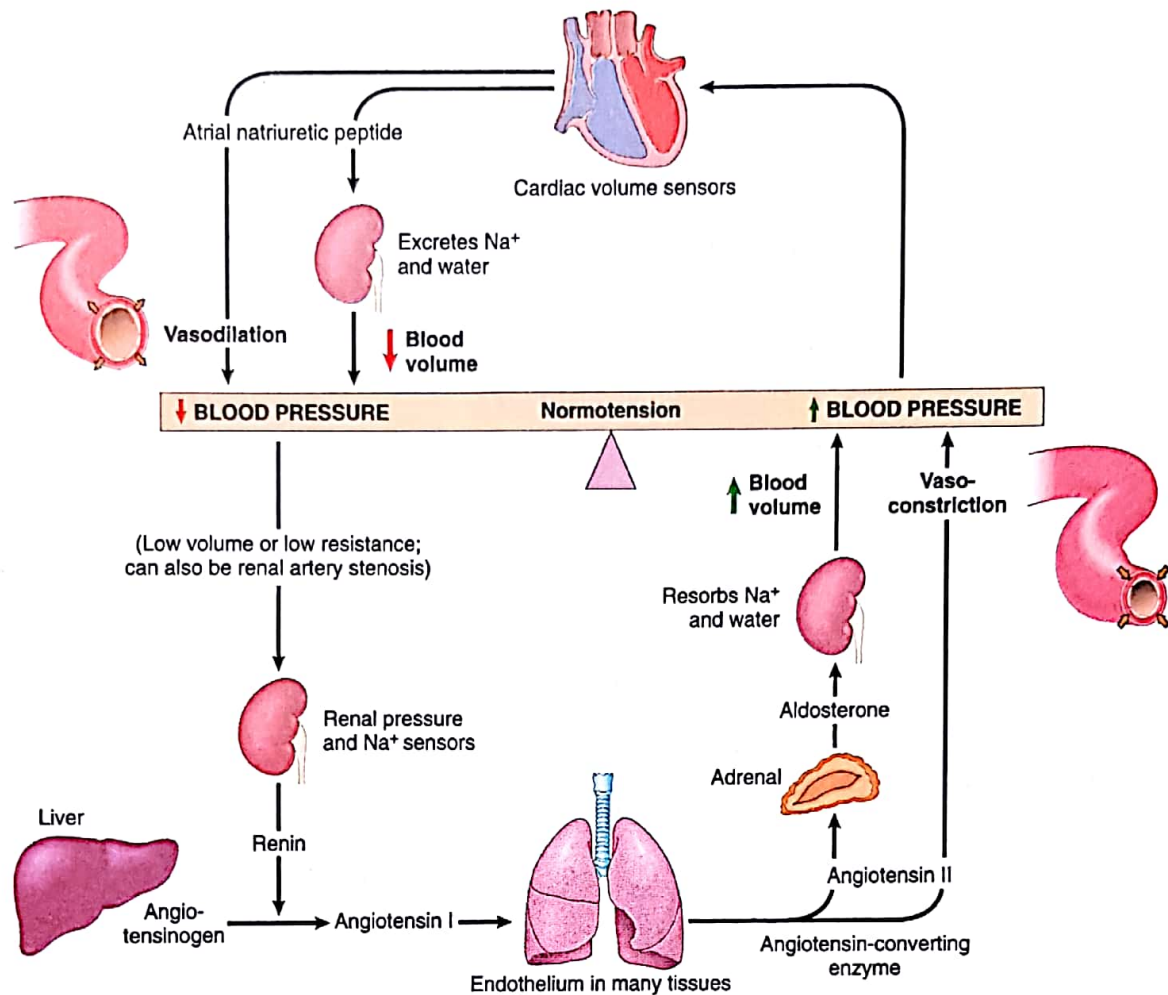
کاته‌کولامین‌های در گردش، یا سطح پایین سدیم در توبول‌های دیستال کلیوی آزاد می‌شود. مورد آخر زمانی رخ می‌دهد که میزان فیلتراسیون گlomerولی افت می‌کند (مثلاً زمانی که برون‌ده قلبی پایین است)، و منجر به افزایش جذب سدیم در توبول‌های پروگزیمال و سطح پایین‌تر سدیم در قسمت‌های دیستال‌تر می‌شود.

- رنین، آنژیوتانسینوزن پلاسما را به آنژیوتانسین I تبدیل می‌کند که به نوبه خود در محیط توسط آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) به آنژیوتانسین II تبدیل می‌شود. آنژیوتانسین II فشارخون را از طرق زیر افزایش می‌دهد: (۱) القای انقباض سلول عضلانی صاف در عروق؛ (۲) تحریک ترشح آلدوسترون از غده آدرنال؛ و (۳) افزایش بازجذب سدیم توبولی.

- کلیه انواع مواد شل‌کننده عروق (از جمله پروستاگلاندین‌ها و NO) را تولید می‌کند که با اثرات تنگ‌کننده آنژیوتانسین مقابله می‌نمایند.

- آلدوسترون آدرنال فشارخون را به وسیله تأثیرش بر حجم خون افزایش می‌دهد؛ آلدوسترون بازجذب سدیم (و بنابراین آب را) در توبول پیچیده دیستال افزایش داده در حالی که دفع پتاسیم در ادرار را نیز تحریک می‌کند.

- پپتیدهای ناترپوریتیک میوکاردی توسط میوکارد دهلز و بطن در پاسخ به افزایش حجم ترشح می‌شوند؛ این پپتیدها بازجذب سدیم در لوله‌های دور را مهار می‌کنند و بنابراین منجر به دفع سدیم و دیورز می‌گردند. آنها هم‌چنین اتساع رگ‌های سیستمیک را القا می‌کنند.



شکل ۴-۹. اثر متقابل رنین، آنژیوتانسین، و پپتید ناتیوریتیک دهلیزی در تنظیم فشارخون (متن را ببینید).

زیان‌آور فشارخون همگام با افزایش فشارخون به طور ممتد افزایش می‌یابد. هیچگونه سطح آستانه معین به صورت قطعی در مورد فشارخون، خطر را از ایمنی متمایز نمی‌کند. با همه اینها، فشار دیاستولیک مداوم بالاتر از 90 mmHg یا فشار سیستولیک مداوم بالاتر از 140 mmHg ، با افزایش خطر آترواسکلووزیس همراه بوده و بنابراین می‌توان از آنها به عنوان حد نهایی (cutoff) در تشخیص هیپرتانسیون در کار بالینی استفاده کرد. با استفاده از این معیارها ۲۵٪ از افراد در عموم جمعیت دچار افزایش فشارخون هستند. به هر حال همان طور که اشاره شد، این معیارها تا حدی قراردادی هستند، و در بیماران با سایر عوامل خطر قلبی عروقی (مثل دیابت)، ممکن است حد نصاب پایین‌تری کاربردی باشد. با افزایش سن میزان شیوع اثرات پاتولوژیک فشارخون بالا افزایش می‌یابد و در آمریکایی‌های آفریقایی‌تبار بیشتر است. بدون درمان مناسب، حدود ۵۰٪ از بیماران دارای فشارخون به علت بیماری ایسکمیک قلبی (IHD) یا نارسایی احتقانی قلبی و ۱/۳ دیگر به دنبال سکته

می‌شود، ولی در واقع بی‌ضرر نیست. در کنار افزایش خطر سکته و بیماری قلبی آترواسکلروتیک کرونر، هیپرتانسیون می‌تواند منجر به هیپرتروفی و نارسایی قلبی (بیماری قلبی هیپرتانسیو)، دیسکسیون آئورت، دمانس ناشی از انفارکت‌های متعدد، و نارسایی کلیوی شود. در حالی که مسیرهای مولکولی تنظیم فشارخون به خوبی شناخته شده‌اند، سازوکارهایی که منجر به هیپرتانسیون در تعداد زیادی از افراد مبتلا می‌شود، ناشناخته باقی مانده‌اند. دانش پذیرفته شده این است که چنین "هیپرتانسیون اساسی" ناشی از اثر متقابل پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی (که در هر فردی ممکن است بی‌اهمیت باشد) و عوامل محیطی می‌باشد، که هم‌پیمان شده تا حجم خون و یا مقاومت محیطی را افزایش دهند.

همه‌گیرشناسی هیپرتانسیون

فشارخون نیز همانند قد و وزن متغیر پیوسته‌ای است، و اثرات

جدول ۲-۹. انواع و علل افزایش فشارخون (سیستولیک و دیاستولیک)

افزایش فشارخون اساسی
مسئول ۹۰٪ تا ۹۵٪ موارد
افزایش فشارخون ثانویه
کلیوی
گلوومرولونفریت حاد
بیماری مزمن کلیوی
بیماری پلی کیستیک
تنگی شریان کلیوی
واسکولیت کلیوی
تومورهای مولد رنین
دردن‌دین
پرکاری قشر فوق کلیه (سندروم کوشینگ، آلدوسترون‌یسم اولیه)، هیپرپلازی مادرزادی فوق کلیه، مصرف لیکوریس)
هورمون‌های برون‌زاد (گلوکوکورتیکوئیدها، استروژن [از جمله ناشی از حاملگی و داروی ضدبارداری خوراکی]، داروهای مقلد سمپاتیک و غذای حاوی تیرامین، مهارکنندگان مونوآمین اکسیداز)
فتوکروموسیتوم
آکرومگالی
هیپوتیروئیدی (میکسدم)
هیپرتیروئیدی (تیروتوکسیکوز)
ناشی از حاملگی (پره‌اکلامپسی)
قلبی عروقی
کوآرکتاسیون آئورت
پلی آرتریت گرهی
افزایش حجم داخل عروقی
افزایش برون‌ده قلبی
سختی آئورت
بوردولوزیک
اختلالات روانی
افزایش فشار داخل مغزی
آپنه خواب
استرس حاد، از جمله جراحی

طبیعی، احتمالاً ویژگی کلیدی آسیب رسان می‌باشد؛ در واقع، این یک عامل مسبب شایع در اغلب اشکال فشارخون است. کاهش دفع سدیم به طور متوالی منجر به افزایش حجم مایع و افزایش برون‌ده قلبی و در نتیجه افزایش فشارخون می‌شود (شکل ۳-۹). با فشارخون جدید بالاتر، سدیم اضافی توسط کلیه‌ها ترشح می‌شود.

مغزی می‌میرند. کاهش فشارخون به طور چشمگیری بروز و عوارض بالینی (شامل مرگ) همه اشکال بیماری مربوط به هیپرتانسیون را کاهش می‌دهد. در واقع، شناسایی و درمان فشارخون بدون علامت یکی از موارد "طب پیشگیری" را شامل می‌شود که منفعت ثابت شده بزرگی برای سلامتی دارد.

درصد کمی از بیماران دارای فشارخون (نزدیک ۵٪) با افزایش سریع فشارخون تظاهر می‌کنند که اگر درمان نشود، منجر به مرگ در طی ۱ تا ۲ سال می‌شود. چنین هیپرتانسیون بدخیمی معمولاً شدید بوده (مثلاً فشار سیستولی بالای ۲۰۰ mmHg یا فشار دیاستولی بیش از ۱۲۰ mmHg) و با نارسایی کلیوی و خونریزی شبکیه، با یا بدون ادم پایی همراه است. این افزایش فشار می‌تواند اولیه باشد ولی معمولاً بر روی فشارخون خوش‌خیم از قبل موجود سوار می‌شود.

پاتوژنز

جدول ۲-۹ علل اصلی افزایش فشارخون را نشان می‌دهد. ولی اکثر (۹۵٪) موارد، ایدیوپاتیک (افزایش فشار خون اساسی) هستند. این شکل بیماری با حیات طولانی سازگار می‌باشد، مگر اینکه انفارکتوس میوکارد، سکته مغزی یا عارضه دیگری اتفاق افتد. اکثر موارد باقی‌مانده (افزایش فشارخون ثانویه) مربوط به بیماری کلیوی اولیه، تنگی سرخرگ کلیوی (هیپرتانسیون عروق کلیوی) یا بیماری‌های غدد فوق کلیوی است. اختلالات تک‌ژنی نسبتاً نادر متعددی به وسیله تأثیر در بازجذب سدیم کلیوی باعث هایپرتانسیون (و هیپوتانسیون) می‌شوند. چنین اختلالاتی شامل موارد زیر هستند:

- نقص‌های ژنی در آنزیم‌های مؤثر در متابولیسم آلدوسترون (مثل آلدوسترون سنتاز، ۱۱ بتا هیدروکسیلاز، ۱۷ آلفا هیدروکسیلاز)، منجر به افزایش ترشح آلدوسترون، افزایش بازجذب نمک و آب، و افزایش حجم پلاسما می‌شوند.
- جهش‌هایی در پروتئین‌هایی که بازجذب سدیم را تحت تأثیر قرار می‌دهند (مثلاً در سندرم لیدل، که به علت جهش‌هایی در ENaC، به علت القای آلدوسترون منجر به افزایش بازجذب سدیم توبول دیستال می‌شود).

سازوکارهای افزایش فشارخون اساسی

گرچه محرک‌های اختصاصی ناشناخته‌اند، به نظر می‌رسد که هم تغییر دفع سدیم کلیوی و هم افزایش مقاومت عروقی هر دو در هایپرتانسیون اساسی مشارکت دارند.

- کاهش دفع کلیوی سدیم در حضور فشار سرخرگی

سلول‌های اندوتلیال آسیب دیده به دیواره رگ و افزایش تولید ECM به وسیله سلول‌های عضلانی صاف در پاسخ به استرس همودینامیک مزمن می‌باشد. در کلیه‌ها، باریک‌شدگی سرخرگچه‌ای به علت آتریواسکلروز هیالین منجر به اختلال عروقی منتشر و نفرواسکلروز (اسکار گلومرولی) می‌شود. گرچه رگ‌های بیماران مسن (با فشارخون طبیعی یا افزایش یافته) تغییرات مشابهی را نشان می‌دهد، ولی آتریواسکلروز هیالین به صورت گسترده‌تر و شدیدتر در بیماران مبتلا به هایپرتانسیون دیده می‌شود. ضایعات مشابهی در میکروآنژیوپاتی دیابتی نیز شایع است؛ در این بیماری علت زمینه‌ای، افزایش قند خون به همراه اختلال عملکرد سلول اندوتلیال می‌باشد.

آتریولواسکلروز هیپرپلاستیک در افزایش فشارخون شدید معمول‌تر است. رگ‌ها ضخیم‌شدگی لایه هم مرکز (concentric) و "پوست پیازی" دیواره سرخرگچه‌ها همراه با تنگی مجرای داخلی را نشان می‌دهند (شکل ۵B-۹). لایه‌ها شامل سلول‌های عضلانی صاف و غشای پایه ضخیم و دو لایه هستند. در افزایش فشارخون بدخیم، این تغییرات با رسوبات فیبرینوئید و نکروز دیواره رگ‌ها همراه است (آتریولیت نکروزان)^(۱)، که به ویژه در کلیه‌ها دیده می‌شود.

به این ترتیب، یک وضعیت ثابت جدید در دفع سدیم، به قیمت افزایش فشارخون حاصل می‌شود.

● **افزایش مقاومت عروقی ممکن است ناشی از انقباض عروقی یا تغییرات ساختاری در دیواره رگ‌ها باشد.** اینها ضرورتاً عوامل مستقلی نیستند، چنان‌که انقباض عروقی مزمن ممکن است منجر به ضخیم‌شدگی دائم دیواره رگ‌های مبتلا گردد.

● **عوامل ژنتیکی** نقش مهمی در تعیین فشارخون بازی می‌کنند، چنان‌که در بررسی‌های مقایسه‌ای فشارخون در دوقلوهای تک‌تخمی و دوتخمی و بررسی‌های موارد خانوادگی افزایش فشارخون، نشان داده شده است. افزایش فشارخون با پلی‌مورفیسم اختصاصی در جایگاه آنژیوتانسینوزن و واریانت‌های گیرنده آنژیوتانسین II همراه است. پلی‌مورفیسم سیستم رنین - آنژیوتانسین هم‌چنین ممکن است به تفاوت‌های نژادی شناخته شده در تنظیم فشارخون مرتبط باشد. ژن‌های مستعدکننده افزایش فشار خون اساسی در جمعیت‌های بزرگتر هنوز ناشناخته‌اند ولی ممکن است همان ژن‌هایی باشند که پاسخ به افزایش بار سدیم کلیوی، سطح عوامل پرسور، و رشد سلول عضلانی صاف را به عهده دارند.

● **عوامل محیطی** مثل استرس، چاقی، سیگارکشیدن، عدم فعالیت فیزیکی و مصرف مقادیر زیاد نمک همگی اثر عوامل تعیین‌کننده ژنتیکی را تعدیل می‌کنند. شواهد نشان می‌دهد رابطه مصرف سدیم تغذیه‌ای و میزان شیوع افزایش فشارخون در گروه‌های جمعیتی مختلف به طور خاصی قوی است.

خلاصه

افزایش فشارخون

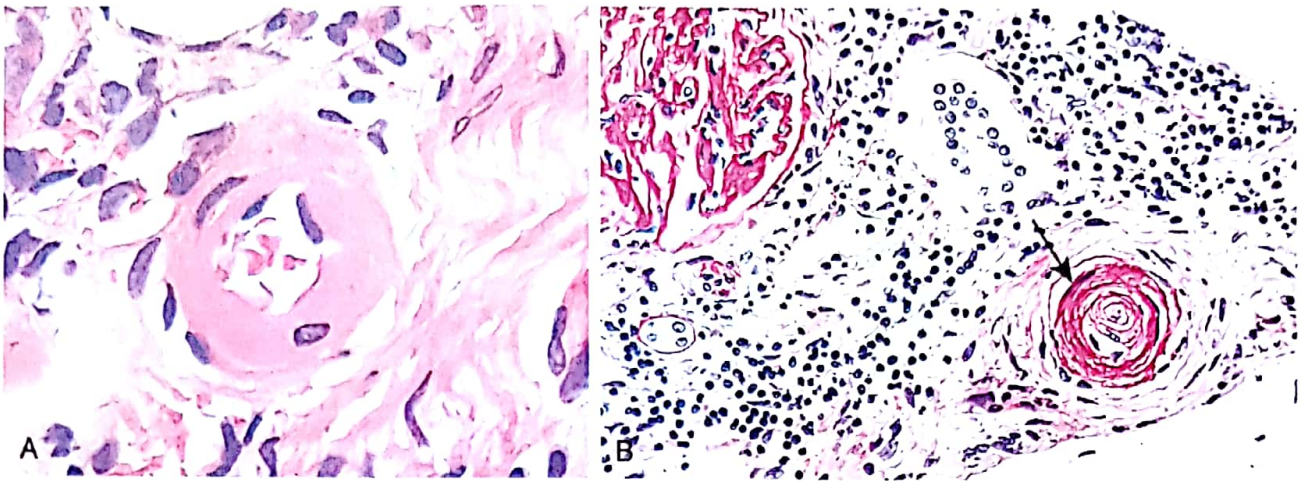
- هایپرتانسیون یک اختلال شایع است که ۲۵٪ جمعیت را گرفتار می‌کند؛ این یک عامل خطر اصلی برای آترواسکلروزیس، نارسایی احتقانی قلب، و نارسایی کلیه می‌باشد.
- افزایش فشارخون اساسی ۹۵ درصد موارد را دربر گرفته و یک بیماری چندعاملی و پیچیده است که هم تأثیرات محیطی و هم پلی‌مورفیسم ژنی را درگیر می‌کند که ممکن است بازجذب سدیم، مسیرهای آلدوسترون، و سیستم رنین - آنژیوتانسین را تحت تأثیر قرار دهد.
- افزایش فشارخون گاهی به دلیل اختلالات تک‌ژنی یا ثانویه به بیماری‌های کلیوی، آدرنال، یا سایر غدد درون‌ریز ایجاد می‌گردد.

ریخت‌شناسی

افزایش فشارخون نه تنها آتروژنز را تسریع کرده، بلکه باعث ایجاد تغییرات دژنراتیو در دیواره سرخرگ‌های بزرگ و متوسط نیز می‌شود که هر دو می‌توانند منجر به دیسکسیون آئورت و خونریزی عروق مغزی شوند. افزایش فشارخون با دو نوع بیماری عروق خونی کوچک همراه است: آتریولواسکلروز هیالین و آتریولواسکلروز هیپرپلاستیک (شکل ۵-۹).

آتریولواسکلروز هیالین با هایپرتانسیون خوش‌خیم همراه است. این ضایعه با ضخیم‌شدگی هیالین صورتی‌رنگ و همگن دیواره سرخرگچه‌ها به همراه از دست رفتن جزئیات ساختاری زیرین و باریک‌شدگی مجرای داخلی مشخص می‌شود (شکل ۵A-۹).

این ضایعات ناشی از نشت اجزای پلاسما از طریق



شکل ۵-۹. بیماری عروقی افزایش فشارخون. A، آرتریولواسکلروز هیالن. دیواره سرخرگچه‌ای توسط رسوب مواد پروتئینی بی‌شکل ضخیم شده (هیالینیزه)، و مجرای آن به طور واضحی تنگی شده است. B، آرتریولواسکلروز هیپرپلاستیک (پوست پیازی) (پیکان) موجب انسداد مجرا شده است (رنگ آمیزی پریودیک اسید شیف).

پاسخ دیواره عروقی به آسیب

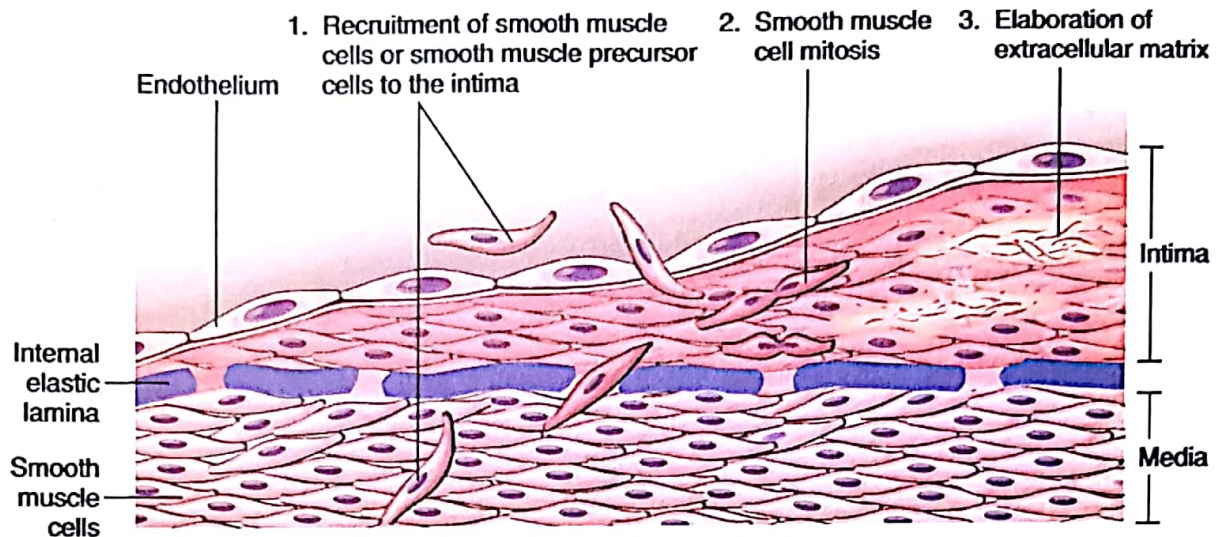
سلول عضلانی صاف به داخل انتیما است. در اینجا این سلول‌ها تکثیر یافته، و با روشی مشابه فیبروبلاست‌هایی که زخم را پر می‌کنند، ECM تولید کرده و یک انتیمای جدید می‌سازند که به طور نمادین به وسیله لایه‌ای از سلول اندوتلیالی سالم پوشیده شده است (شکل ۶-۹). در هر شکلی از آسیب یا اختلال عملکرد عروقی از قبیل عفونت، التهاب، آسیب ایمنی، ضربه فیزیکی (مثل بالون کاتتر یا هیپرتانسیون) یا مواجهه با توکسین (مثل لیپیدهای اکسید شده یا دود سیگار)، این پاسخ ایجاد انتیمای جدید دیده می‌شود. بنابراین، افزایش ضخامت انتیما یک پاسخ کلیشه‌ای دیواره رگ به هر نوع آسیبی است.

باید بر این نکته تأکید کرد که فنوتیپ سلول‌های عضلانی صاف انتیمای جدید از سلول‌های عضلانی صاف مدیا متفاوت است؛ سلول‌های عضلانی صاف انتیمای جدید مثل سلول‌های عضلانی صاف مدیا، توانایی انقباض ندارند، ولی ظرفیت تقسیم دارند و به طور قابل ملاحظه‌ای ظرفیت سنتتیک بالاتری را نسبت به مدیا دارا هستند. گرچه قبلاً تصور می‌شد سلول‌های جدید انتیما از سلول‌های عضلانی صاف تمایز نیافته مدیا برخاسته‌اند، شواهد در حال افزایشی مطرح می‌کنند که حداقل یک زیرگروه از سلول‌های پیش‌ساز در حال گردش مشتق می‌شوند. فعالیت‌های مهاجرتی، تکثیری، و سنتتیک سلول‌های عضلانی صاف انتیما توسط عوامل رشد و سایتوکاین‌های تولید شده از پلاکت‌ها، سلول‌های اندوتلیال، و بیگانه‌خوارها، همچنین عوامل کمپلمان و انعقادی فعال شده (که بیشتر توضیح داده شد) تنظیم می‌شود. با بازسازی و یا طبیعی شدن لایه سلول اندوتلیال، سلول‌های عضلانی صاف انتیما می‌توانند به وضعیت

اساس اختلالات عروقی متعدد وسیعی، آسیب به دیواره رگ، خصوصاً به سلول‌های اندوتلیال است. چنین محرک آسیب‌رسانی ممکن است بیوشیمیایی، ایمنونولوژیک یا همودینامیک باشد. سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های عضلانی صاف به عنوان اجزای سلولی اصلی دیواره رگ خونی نقش‌های مرکزی در آسیب‌شناسی عروقی ایفا می‌کنند. عملکرد ادغام یافته این سلول‌ها برای سیستم عروقی حیاتی است تا بتواند به محرک‌های مختلف پاسخ دهد، و پاسخ آنها می‌تواند انطباقی باشد و یا منجر به ضایعات پاتولوژیک شود. بنابراین، آسیب یا اختلال عملکرد اندوتلیال (بحث قبلی را ببینید) در گروهی از فرایندهای پاتولوژیک شامل ترومبوز، آترواسکلروزیس، و ضایعات عروقی هیپرتانسیو دخیل است. تکثیر سلول عضلانی صاف و ساخت ماتریکس می‌تواند به ترمیم دیواره آسیب دیده رگ کمک کند ولی می‌تواند باعث انسداد مجرای داخلی نیز بشود.

ضخیم‌شدن انتیما: پاسخی کلیشه‌ای به آسیب عروقی

آسیب رگی منجر به از دست دادن یا اختلال عملکرد سلول اندوتلیال شده، باعث تحریک رشد سلول ماهیچه صاف و سنتز بستر همراهش می‌گردد. ترمیم رگ‌های آسیب دیده شامل مهاجرت سلول‌های عضلانی صاف یا سلول‌های پیش‌ساز



شکل ۶-۹. پاسخ کلیشه‌ای به آسیب رگی: تصویر شماتیک از ضخیم شدن انتیما، با تأکید بر مهاجرت و تکثیر سلول‌های عضلانی صاف انتیما به همراه ساخت ماتریکس خارج سلولی. سلول‌های عضله صاف انتیما یا از مدیای زمینه‌ای مشتق شده یا از فراخوانی پیش‌سازهای در حال گردش ایجاد می‌گردند. برای تأکید بر فنوتیپ آنها که متمایز از سلول‌های عضله صاف مدیا می‌باشند، به رنگ متفاوتی در تصویر نشان داده شده‌اند.

آهکی در سرخرگ‌های عضلانی است که به طور معمول در افراد بالای پنجاه سال می‌باشد. ضایعات به درون مجرای رگ دست‌اندازی نمی‌کنند و معمولاً از نظر بالینی قابل ملاحظه نمی‌باشند.

- آترواسکلروزس از ریشه کلمه یونانی حریره (gruel) و «سخت شدن» مشتق شده و شایع‌ترین و مهم‌ترین شکل بالینی است و در قسمت بعدی ذکر می‌شود.

آترواسکلروزس

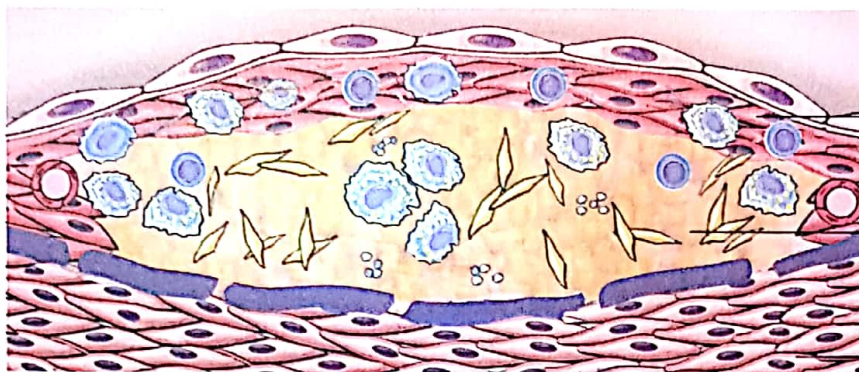
آترواسکلروزس با ضایعات انتیما به نام آتروما (یا پلاک‌های آتروماتو یا آترواسکلروتیک) مشخص می‌شود. پلاک‌های آتروماتو به صورت ضایعات برجسته با هسته نرم، زرد، لیپیدی (عمدتاً کلسترول و استرهای کلسترول با بقایای نکروز شده) می‌باشند و با یک کلاهک فیبرو پوشیده می‌شوند (شکل ۷-۹). پلاک‌های آترواسکلروتیک می‌توانند به طور مکانیکی مجرای درون رگ را ببندند و مستعد پاره شدن هستند که منجر به ترومبوز عروقی خطرناکی می‌گردند. پلاک‌ها مدیای زیرین را نیز تضعیف کرده، گاهی منجر به تشکیل آنوریسم می‌شوند. در جهان غرب، آترواسکلروزس بیشتر از هر اختلال دیگر، باعث مرگ و میر - تقریباً نیمی از تمام موارد مرگ‌ها - و از کارافتادگی می‌شود. به دلیل اینکه بیماری شریان کرونری یک تظاهر مهم از آترواسکلروز می‌باشد، اطلاعات اپیدمیولوژیک مرگ و میر ناشی از آترواسکلروزس به طور گسترده منعکس کننده میزان

غیرتکثیری بازگردند، ولی نه قبل از آنکه پاسخ ترمیم ایجاد ضخیم‌شدگی انتیمای غیرقابل بازگشت کند. با تحریکات مداوم یا مکرر، ممکن است ضخیم‌شدگی بیشتر رخ دهد که منجر به تنگی رگ‌های خونی کوچک و متوسط گردد (مثل آترواسکلروزس، بعداً بحث می‌شود). به عنوان نکته آخر، مهم است به خاطر بسپاریم که به نظر می‌رسد ضخیم‌شدن انتیما بخشی از افزایش سن طبیعی باشد. چنین تغییر انتیمای مربوط به سن به طور معمول هیچ اهمیتی ندارد، زیرا بازسازی بیرونی جبرانی رگ منجر به تغییر خالص کمی در قطر مجرای داخلی می‌گردد.

آرتربواسکلروزس

آرتربواسکلروزس از لحاظ لغوی به معنی «سخت شدن سرخرگ‌ها» است؛ که یک اصطلاح عمومی برای ضخیم‌شدن و از دست رفتن حالت ارتجاعی دیواره سرخرگی می‌باشد. این اختلال به سه شکل متفاوت از نظر بالینی و نتایج آسیب‌شناختی، رخ می‌دهد:

- آرتربولواسکلروزس سرخرگ‌های کوچک و سرخرگچه‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد و ممکن است باعث آسیب ایسکمیک پایین‌دستی شود. دو واریانت، آرتربولواسکلروزس هیالین و هیپرپلاستیک، قبلاً در رابطه با هایپرتانسیون توضیح داده شدند.
- اسکروز مدیای مونکبرگ که مشخصه آن رسوبات



FIBROUS CAP
(smooth muscle cells, macrophages, foam cells, lymphocytes, collagen, elastin, proteoglycans, neovascularization)

NECROTIC CENTER
(cell debris, cholesterol crystals, foam cells, calcium)

MEDIA

شکل ۷-۹. ساختمان اصلی یک پلاک آتروماتو.

آترواسکلروزیس مخصوص جامعه آمریکایی را کسب می‌نمایند، که بر اهمیت نقش علیتی عوامل محیطی تأکید می‌کند. میزان شیوع و شدت آترواسکلروزیس و IHD در آنالیزهای گذشته‌نگر متعددی (مثل مطالعه قلب فرامینگهام) با شماری از عوامل خطر مربوط شده است؛ برخی از این عوامل خطر سرشتی هستند (و در نتیجه کمتر قابل کنترل) ولی سایر آنها اکتسابی یا مرتبط با رفتار قابل تصحیح می‌باشند (جدول ۳-۹). این عوامل خطر تقریباً اثر ضریبی دارند. بنابراین وجود، دو عامل، خطر انفارکتوس میوکارد را تقریباً ۴ برابر می‌کنند؛ و سه عامل خطر (مثلاً، هیپرلیپیدمی، هیپرتانسیون و سیگارکشیدن)، میزان آن را هفت برابر بالا می‌برند (شکل ۸-۹).

عوامل خطر سرشتی

- ژنتیک. سابقه خانوادگی مهم‌ترین عامل خطر مستقل آترواسکلروز می‌باشد. اختلالات مندلی خاصی قویاً با آترواسکلروز همراه می‌باشند (مثل هیپرکلسترولمی خانوادگی) (فصل ۶)، ولی اینها فقط مسؤول درصد کمی از موارد هستند. بیشتر خطر خانوادگی مربوط به استعداد پلی‌ژنیک است که دست در دست هم با آترواسکلروز همراهند. مثل افزایش فشارخون و دیابت، و همچنین سایر پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی.
- سن. آترواسکلروز معمولاً تا میانسالی یا بالاتر، تا زمانی که ضایعات به یک آستانه بحرانی برسند، از لحاظ بالینی خاموش می‌ماند. بنابراین، بین سنین چهل و شصت سال، میزان بروز انفارکتوس میوکارد پنج برابر افزایش می‌یابد. میزان مرگ ناشی از IHD با گذشت هر دهه افزایش پیدا می‌کند.
- جنس در صورت معادل بودن سایر عوامل، زنان در سن پیش از یائسگی در مقایسه با مردان همسن، در مقابل

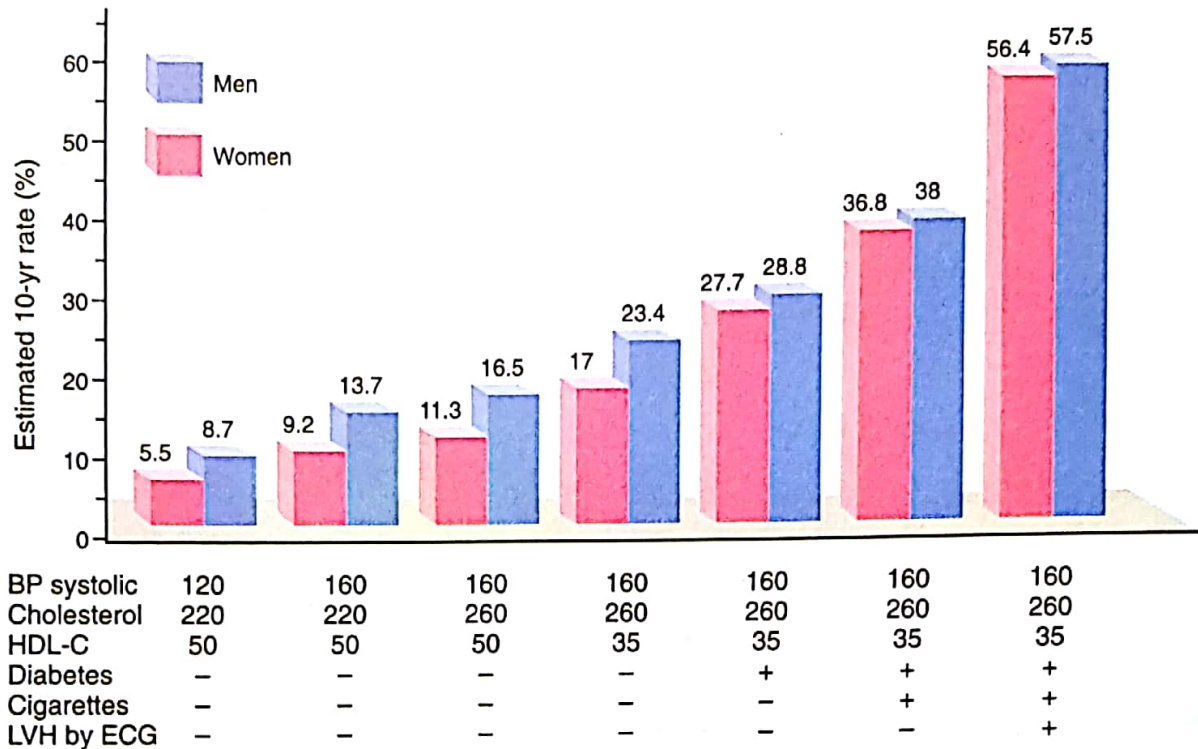
جدول ۳-۹. عوامل خطر اصلی آترواسکلروز

غیر قابل تعدیل (سرشتی)
ناهنجاری‌های ژنتیکی
سابقه خانوادگی
افزایش سن
جنس مذکر
قابل تصحیح
هیپرلیپیدمی
هیپرتانسیون
سیگارکشیدن
دیابت
التهاب

بروز مرگ و میر ناشی از بیماری ایسکمیک قلبی (IHD) هستند (فصل ۱۰). در واقع، انفارکتوس میوکارد مسؤول تقریباً یک چهارم تمام موارد مرگ و میرها در ایالات متحده است.

همه‌گیرشناسی آترواسکلروزیس

آترواسکلروزیس در واقع به صورت شایع در بین اکثر ملل پیشرفته دیده می‌شود ولی میزان شیوع بسیار کمتری در آمریکای مرکزی و جنوبی، آفریقا و قسمت‌هایی از آسیا دارد. میزان مرگ و میر IHD در ایالات متحده بالاترین میزان در جهان است و نسبت به ژاپن تقریباً پنج برابر بیشتر است. هر چند، IHD در ژاپن در حال افزایش است، به طوری که در حال حاضر دومین عامل مرگ می‌باشد. از این گذشته، ژاپنی‌هایی که به ایالات متحده مهاجرت می‌کنند و روش زندگی و عادات غذایی کشور جدید خود را برمی‌گزینند، استعداد به



شکل ۸-۹. تخمین خطر ۱۰ ساله بیماری سرخرگ کرونر ناشی از عوامل خطر شناخته شده (هیپرلیپیدمی، هیپرتانسیون، سیگار کشیدن و دیابت) در مردان و زنان ۵۵ ساله. BP: فشارخون، ECG: الکتروکاردیوگرام، HDL-C: کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا، LVH: هیپرتروفی بطن چپ.

- یک عامل خطر عمده ایجاد آترواسکلروزیس بوده و در غیاب سایر عوامل خطر جهت القای ضایعات کافی است. جزء اصلی کلسترول سرم که با افزایش خطر همراه است، لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL) ("کلسترول بد") می باشد؛ LDL کلسترول را به بافت های محیطی توزیع می کند. در مقابل، لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) ("کلسترول خوب") کلسترول را از یک پلاک موجود و در حال توسعه عروقی به حرکت در می آورد و آن را برای دفع در صفرا به کبد انتقال می دهد. در نتیجه، سطح بالاتر HDL با خطر پایین تری همراه است.

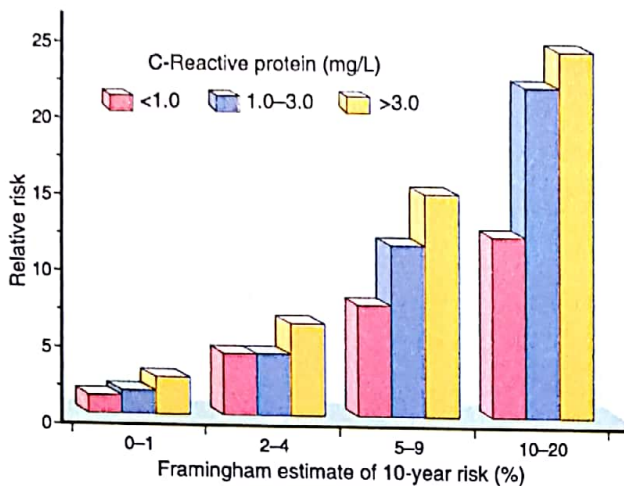
شناخت این روابط تلاش برای ایجاد روش های تغذیه ای و دارویی که LDL یا کلسترول تام سرم را پایین آورده و یا HDL سرم را بالا ببرند، افزایش داده است، شامل موارد زیر:

- دریافت غذایی زیاد کلسترول و چربی های اشباع شده (مانند آنهایی که در زرده تخم مرغ، چربی حیوانی و کره وجود دارند) سطح کلسترول پلاسما را بالا می برند. برعکس، رژیم کم کلسترول و یا رژیمی که نسبت

آترواسکلروزیس (و عوارض آن) نسبتاً محافظت شده می باشند. بنابراین، انفارکتوس میوکارد و سایر عوارض آترواسکلروزیس در زنان پیش از یائسگی در غیاب سایر عوامل مستعدکننده مثل دیابت، هیپرلیپیدمی، یا هایپرتانسیون شدید غیرمتداول هستند. با وجود این، پس از یائسگی میزان بروز بیماری های مربوط به آترواسکلروزیس افزایش می یابد و در سنین بالاتر، حتی از مردان هم بالاتر می رود. اگرچه تا مدت ها تلاش شده که اثر سودمند استروژن در این مسأله را توضیح بدهند، ولی چندین کارآزمایی بالینی سودمندی هورمون درمانی در پیشگیری از بیماری عروقی را نشان نداده است. در واقع، به نظر می رسد درمان جایگزینی هورمون پس از یائسگی خطر حوادث قلبی - عروقی را افزایش دهد. علاوه بر آترواسکلروزیس، جنسیت بر روی عوامل دیگر مؤثر در نتیجه IHD نیز اثر دارد، مثل هموستاز، بهبود انفارکت و شکل گیری مجدد میوکارد.

عوامل خطر عمده قابل اصلاح

- هیپرلیپیدمی - و به صورت اختصاصی تر، هیپرکلسترولمی



شکل ۹-۹. ارزش پیش‌گویی کننده‌ای پروتئین واکنش دهنده C (CRP) در بیماری سرخرگ کرونری. خطر نسبی (محور Y) خطر وقایع قلبی عروقی را نشان می‌دهد (مثل انفارکتوس میوکارد). محور X خطر ۱۰ ساله واقعی قلبی عروقی ناشی از عوامل خطر سنتی که در مطالعه فرامینگهام شناسایی شده است را نشان می‌دهد. در تمام گروه‌های خطر، مقادیر CRP بیماران را از لحاظ خطر نسبی به گروه‌های بیشتر تقسیم می‌کند.

شامل موارد زیر است:

- التهاب. سلول‌های التهابی در تمام مراحل ساخت پلاک آتروماتو وجود دارند و در نهایت با تشکیل پلاک و پارگی آن مرتبط هستند (مطلب زیرین را ببینید). به دنبال شناخت بیشتر نقش التهاب ارزیابی وضعیت التهابی در طبقه‌بندی میزان خطر کلی اهمیت پیدا کرده است. هر چند که نشانگرهای مختلف التهاب سیستمیک با خطر IHD مرتبط هستند، تعیین پروتئین واکنش‌پذیر C (CRP) یکی از حساس‌ترین و ساده‌ترین آنهاست.
- سطح CRP. CRP عضوی از خانواده پترواکسین، یک واکنش دهنده فاز حاد می‌باشد که به صورت اولیه توسط کبد در پاسخ به سایتوکاین‌های التهابی مختلفی سنتز می‌شود. CRP به صورت موضعی توسط سلول‌های داخل پلاک‌های آترواسکلروتیک ساخته می‌شود، می‌تواند سلول‌های اندوتلیال را فعال کرده، باعث افزایش چسبندگی می‌شود و وضعیت پیش‌ترومبوتیک را القا می‌نماید. اهمیت بالینی آن به خاطر ارزشش به عنوان یک بیومارکر در گردش می‌باشد: سطوح CRP به شدت و به طور مستقل خطر انفارکتوس میوکارد، سکته مغزی، بیماری سرخرگ‌های محیطی و مرگ ناگهانی قلبی، حتی در

چربی اشباع نشده^(۱) آن بالاتر است، سطح کلسترول پلاسما را پایین می‌آورند.

○ اسیدهای چرب امگا - ۳ (که در روغن ماهی به فراوانی یافت می‌شوند) سودمند هستند، در حالی که چربی‌های غیراشباع (ترانس) که توسط هیدروژن‌دهی مصنوعی چربی‌های گیاهی غیراشباع (که در غذاهای سرخ‌کردنی و مارگارین استفاده می‌شود) تولید می‌شوند بر سطح کلسترول تأثیر نایجاد می‌گذارند.

○ ورزش و استفاده متوسط از اتانول هر دو سطح HDL را بالا می‌برند، در حالی که چاقی و سیگار کشیدن سطح آن را پایین می‌آورند.

○ استاتین‌ها دسته‌ای گسترده از داروها هستند که با مهار هیدروکسی متیل گلوکاریل کوآنزیم A ردوکتاز (HMG-CoA)، سطح کلسترول موجود در گردش خون را کاهش می‌دهند. این آنزیم، آنزیم محدودکننده بیوسنتز کبدی کلسترول می‌باشد.

• افزایش فشارخون (مطلب پیشتر) یک عامل خطر عمده دیگر برای آترواسکلروزیس است. فشارخون بالا می‌تواند به تنهایی، خطر IHD را حدود ۶۰ درصد افزایش دهد (شکل ۸-۹). هایپرتانسیون علت اصلی هیپرتروفی بطن چپ (LVH) نیز هست، که می‌تواند به ایسکمی میوکارد نیز مربوط باشد (شکل ۸-۹ را ببینید).

• سیگار کشیدن عامل خطر تثبیت شده‌ای در مردان است و احتمالاً افزایش بروز و شدت آترواسکلروزیس در زنان را توجیه می‌کند. مصرف طولانی (سال‌ها) یک یا چند پاکت سیگار در روز میزان مرگ ناشی از IHD را دو برابر می‌کند، در حالی که قطع سیگار خطر را کاهش می‌دهد.

• دیابت شیرین با افزایش سطح کلسترول در گردش همراه بوده و به طور چشمگیری خطر آترواسکلروزیس را افزایش می‌دهد. در صورت برابر بودن سایر عوامل، میزان بروز انفارکتوس میوکارد در افراد دیابتی نسبت به غیردیابتی دو برابر است. به علاوه، این اختلال با افزایش خطر سکته‌های مغزی و صد برابر افزایش خطر گانگرن اندام‌های تحتانی ناشی از آترواسکلروزیس همراه است.

سایر عوامل خطر

حدود ۲۰٪ تمام حوادث قلبی - عروقی در غیاب عوامل خطر شناخته شده رخ می‌دهد. برای مثال، در زنان سابقاً سالم، بیش از ۷۵٪ حوادث قلبی - عروقی در کسانی که سطح کلسترول LDL آنها زیر ۱۶۰ mg/dL است (حدی که معمولاً کم‌خطر در نظر گرفته می‌شود)، اتفاق می‌افتد. سایر عواملی که خطر را هستند

1- polyunsaturated

پاتوژنز

از نظر تاریخی، دو نظریه غالب در مورد آتروژنز وجود داشته است؛ یکی بر تکثیر سلولی انتیما در پاسخ به آسیب اندوتلیال تأکید کرده، و دیگری بر ساخت مکرر و ایجاد ترومبوزها تمرکز دارد. دیدگاه کنونی درباره آتروژنز عناصر هر دو نظریه را در هم آمیخته و عوامل خطری را که بیشتر بحث شد را نیز ادغام کرده است. فرضیه پاسخ به آسیب، آترواسکلروزیس را به عنوان پاسخ التهابی مزمن دیواره سرخرگی به آسیب اندوتلیال در نظر می گیرد. پیشرفت ضایعات حاصل تعامل بین لیپوپروتئین های تغییر یافته، ماکروفاژهای مشتق از منوسیت، لنفوسیت های T، و اجزای سلولی طبیعی دیواره سرخرگ می باشد (شکل ۹-۱۰). بر مبنای این مدل، آترواسکلروز ناشی از حوادث پاتوژنیک زیر است:

- آسیب اندوتلیال - و اختلال عملکرد اندوتلیوم ناشی از آن - منجر به افزایش نفوذپذیری و چسبیدن لکوسیت ها و ترومبوز می شود.
- تجمع لیپوپروتئین ها درون دیواره رگ (عمدتاً LDL و اکسید شده و کریستال های کلسترول).
- چسبیدن پلاکت ها.
- چسبیدن منوسیت ها به اندوتلیوم، مهاجرت به درون انتیما و تبدیل آنها به ماکروفاژها و سلول های کف آلود.
- تجمع لیپیدها در درون ماکروفاژها، که سایتوکاین های التهابی آزاد می کنند.
- تکثیر سلول های عضله صاف به علت عوامل آزاد شده از پلاکت های فعال، ماکروفاژها و سلول های دیواره رگی.
- تکثیر سلول عضلانی صاف و تولید ECM برخی از جزئیات این مراحل در اینجا ذکر می شوند.
- آسیب اندوتلیال. آسیب سلول اندوتلیال سنگ بنای فرضیه پاسخ به آسیب است. از دست رفتن سلول اندوتلیال به دلیل هر نوع آسیب - از طریق جریان سازی مکانیکی، به روش های تجربی نیروهای همودینامیک، رسوب کمپلکس ایمنی، پرتو تابشی یا مواد شیمیایی - موجب ضخیم شدن انتیما شده و در حضور رژیم غذایی پرچربی، سبب آتروم مشخص می گردد. با این حال، ضایعات اولیه انسان در نواحی اندوتلیوم سالم، ولی با اختلال عملکرد، آغاز می شوند. این سلول های اندوتلیال با سوء عملکرد افزایش نفوذپذیری، تقویت چسبندگی لکوسیتی و تغییرات در بروز ژن را بروز داده، که همگی ممکن است در ایجاد آترواسکلروز شرکت کنند.
- آغازگرهای احتمالی ضایعات آتروماتوی اولیه شامل

بین افراد ظاهر سالم را پیش بینی می کند (شکل ۹-۹). با قطع مصرف سیگار، کاهش وزن و ورزش کردن CRP کاهش می یابد. به علاوه، استاتین ها با اثری مستقل از اثرشان روی کلسترول LDL، سطح CRP را کاهش می دهند، که مطرح کننده فعالیت احتمالی ضد التهابی این عوامل است.

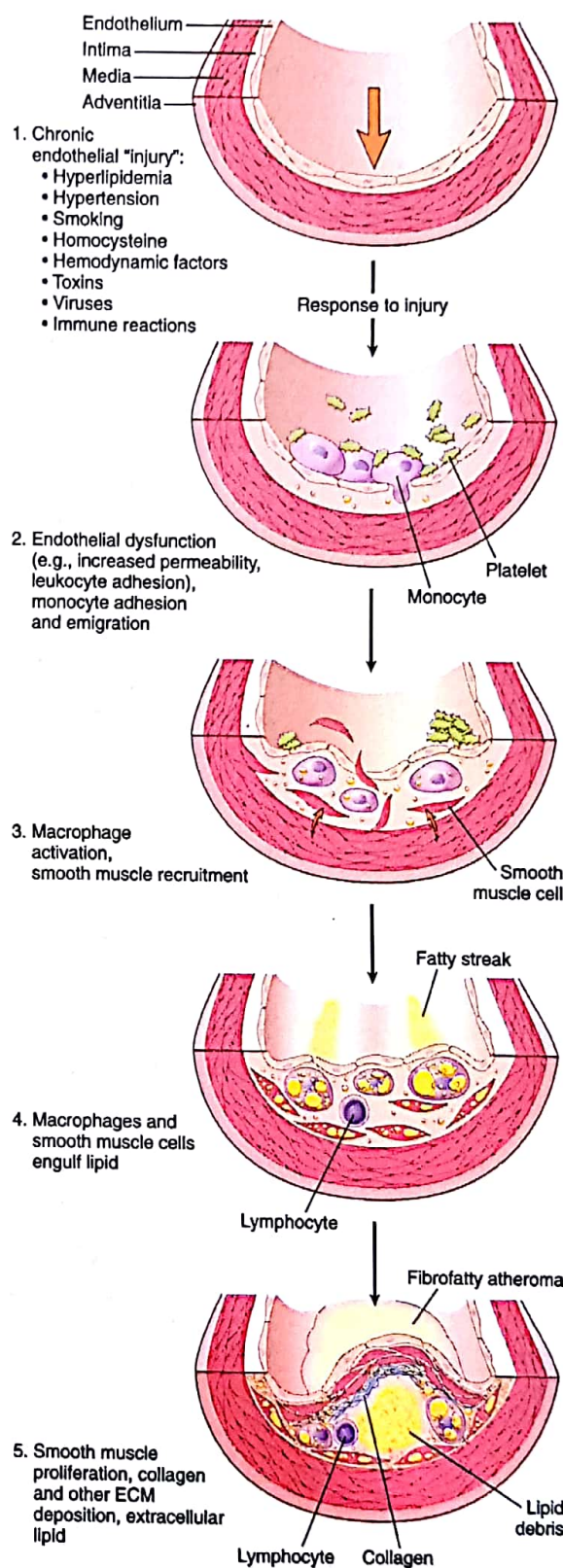
- هیپروموسیسیتینمی. سطح هوموسیسیتین سرم با آترواسکلروز کرونری، بیماری عروق محیطی، سکتۀ مغزی و ترومبوز سیاهرگی ارتباط دارد. هوموسیسیتینوری، یک نقص متابولیسمی مادرزادی نادر می باشد و به سطوح بالای هوموسیسیتین در گردش خون منجر می شود (بیش از ۱۰۰ میکرومول در لیتر) و با بیماری عروقی زودرس مرتبط است. گرچه سطوح بالای هوموسیسیتین می تواند به علت دریافت اندک فولات و ویتامین B12 ایجاد شود، ولی مصرف ویتامین مکمل بر میزان بروز بیماری های قلبی عروقی تأثیری ندارد.
- سندرم متابولیک. همراه با چاقی مرکزی (فصل ۷)، این وضعیت بالینی با مقاومت به انسولین، افزایش فشارخون، دیس لیپیدمی (افزایش LDL و کاهش HDL)، بیش انعقادی، و وضعیت پیش التهابی مشخص می شود، که ممکن است ماشه آن توسط سایتوکاین های آزاد شده از آدیپوسیت ها کشیده شود. دیس لیپیدمی، هیپرگلیسمی، و افزایش فشارخون همگی عوامل خطر قلبی هستند، در حالی که وضعیت بیش انعقادی سیستمیک و پیش التهابی ممکن است به اختلال عملکرد اندوتلیال و یا ترومبوز کمک نمایند.
- سطح لیپوپروتئین a. لیپوپروتئین a ذره ای شبیه LDL است که حاوی بخش آپولیپوپروتئین B-100 متصل به آپولیپوپروتئین A می باشد. سطح لیپوپروتئین a با خطر بیماری عروق کرونری و عروق مغزی مستقل از سطح کلسترول تام یا LDL همبستگی دارد.
- افزایش سطوح پیش انعقادی ها، پیش بینی کننده بالقوه خطر برای حوادث قلبی عروقی اصلی هستند. فعالیت بیش از حد ترومبین، که به خاطر خواهید آورد التهاب را به وسیله عمل گیرنده های فعال شده توسط پروتئاز (PARs) بر روی لکوسیت ها، اندوتلیوم، و سایر سلول ها آغاز کرده، و ممکن است آتروژن باشد.
- سایر عواملی که اندازه گیری کمی آنها دشوار می باشد عبارتند از: عدم ورزش و روش زندگی رقابتی، و پرتنش (شخصیت نوع A).

هایپرتانسیون، هایپرلیپیدمی، توکسین‌های مشتق از دود سیگار، هوموسیستئین و حتی عوامل عفونت‌زا می‌باشند. سیتوکاین‌های التهابی (مثل عامل نکروز توموری [TNF]) نیز می‌توانند باعث تحریک بروز ژن‌های پروآتروژن در سلول‌های اندوتلیال گردند. با وجود این، دو تا از مهم‌ترین علل سوء عملکرد اندوتلیال عبارتند از به هم ریختگی همودینامیک و هیپرکلسترولمی.

به هم ریختگی همودینامیک. ایجاد پلاک در دهانه خروجی رگ‌ها، در نقاط انشعاب و در امتداد دیواره خلفی آئورت شکمی، یعنی نواحی که جریان خون به هم ریخته دارد، دلیلی بر اهمیت عوامل همودینامیک در آتروژنز است. به علاوه بررسی‌های آزمایشگاهی حاکی از آنند که جریان لایه‌ای غیرگردابی در سایر نواحی عروق طبیعی، دسته‌ای از ژن‌های اندوتلیال را القا می‌کند که فرآورده‌های آنها از ظهور ضایعات جلوگیری می‌کنند. این ژن‌های "محافظتی" در مقابل آتروم، می‌توانند موضع‌گیری غیراتفاقی ضایعات آترواسکلروتیک اولیه را توجیه کنند.

لیپیدها. به صورت معمول لیپیدها به صورت متصل با آپوپروتئین‌های اختصاصی در خون حمل و نقل می‌شوند (مجموعه‌های لیپوپروتئین را تشکیل می‌دهند). **دیس‌لیپوپروتئین‌ها** می‌توانند از جهش‌هایی در ژن‌های کدکننده آپوپروتئین‌ها یا گیرنده لیپوپروتئین‌ها یا از برخی دیگر از اختلالات که متابولیسم لیپیدها را مختل می‌کنند، مانند سندرم نفروتیک، اعتیاد به الکل، کم‌کاری تیروئید یا دیابت شیرین، ناشی شوند. ناهنجاری‌های شایع لیپوپروتئین که غالباً در جمعیت یافت می‌شوند (و در واقع در بسیاری از بازماندگان انفارکتوس میوکارد وجود دارند) عبارتند از: (۱) افزایش سطح کلسترول LDL، (۲) کاهش سطح کلسترول HDL و (۳) افزایش سطح لیپوپروتئین (a). شواهد متعدد مبنی بر نقش هیپرکلسترولمی در آتروژنز شامل موارد زیر می‌باشد:

- لیپیدهای اصلی در پلاک‌های آتروماتو، کلسترول و استرهای کلسترول می‌باشند.
- نقایص ژنتیکی در برداشت و متابولیسم لیپوپروتئین‌ها که باعث هیپرلیپوپروتئینمی می‌شود با آترواسکلروزیس تسریع شده، همراه می‌باشند. بنابراین، هیپرکلسترولمی خانوادگی هوموزیگوت، که به دلیل نقایص گیرنده LDL و برداشت ناکافی LDL توسط کبد ایجاد می‌شود، می‌تواند منجر به انفارکتوس میوکارد قبل از سن ۲۰



شکل ۹-۱۰. پاسخ به آسیب در آتروژنز. (۱) طبیعی، (۲) آسیب اندوتلیوم همراه با چسبندگی مونوسیت‌ها و پلاکت‌ها، (۳) مهاجرت مونوسیت‌ها و سلول‌های عضله صاف به انتیما و فعال‌شدن ماکروفاژها، (۴) برداشت چربی‌های تعدیل شده توسط سلول‌های عضله صاف و ماکروفاژها و فعال‌شدن بیشتر آنها، (۵) تکثیر سلول‌های عضله صاف انتیما و تولید ECM که پلاک کاملاً تکامل یافته را می‌سازد.

سالگی گردد.

● سایر اختلالات ژنتیکی یا اکتسابی (مانند دیابت شیرین، کم کاری تیروئید) که باعث هیپرکلسترولمی می شوند منجر به آترواسکلروزیس زودرس می گردند.

● تجزیه و تحلیل های اپیدمیولوژیک مثل مطالعه مشهور فرامینگهام همبستگی قابل توجهی را بین شدت آترواسکلروزیس و سطح کلسترول تام پلاسما یا کلسترول LDL نشان می دهند.

● پایین آوردن سطح کلسترول سرم از طریق رژیم غذایی یا داروها، سرعت پیشرفت آترواسکلروزیس را کم کرده، سبب پس رفت برخی پلاک ها شده و خطر وقایع قلبی عروقی را کاهش می دهد.

سازوکارهایی که از طریق آنها هیپرلیپیدمی در آتروژنز مشارکت می ورزد شامل موارد زیر هستند:

● هیپرلیپیدمی مزمن، به خصوص هیپرکلسترولمی، می تواند مستقیماً عملکرد سلول اندوتلیال را از طریق افزایش تولید ریشه های آزاد اکسیژن مختل نماید؛ ریشه های آزاد اکسیژن، در بین سایر موارد، منجر به تسریع تخریب NO و کاهش فعالیت اتساع عروقی، آن می گردند.

● در هیپرلیپیدمی مزمن، لیپوپروتئین ها در داخل انتیما تجمع می یابند، جایی که فرض می شود دو مشتق پاتوژن را تولید می کنند: **LDL اکسید شده و کریستال های کلسترول**. LDL به وسیله ریشه های آزاد اکسیژن که توسط ماکروفاژها یا سلول های اندوتلیال به صورت موضعی تولید می شوند، اکسیده شده و توسط ماکروفاژها از طریق گیرنده رفته رفته خورده می شود و در نتیجه **سلول کف آلود** شکل می گیرد. LDL اکسید شده رها شدن موضعی عوامل رشد، سیتوکاین ها و کموکاین ها را تحریک کرده که منجر به افزایش فراخوانی منوسیت ها شده و همچنین برای سلول های اندوتلیال و سلول های عضلانی صاف سیتوتوکسیک است. اخیراً، نشان داده شده است که کریستال های کلسترولی خارج سلولی در ضایعات آترواسکلروتیک اولیه پیدا شده و به عنوان سیگنال های "خطر" عمل می کنند که سلول های ایمنی ذاتی مثل منوسیت ها و ماکروفاژها را فعال می نمایند.

التهاب، التهاب در شروع، پیشرفت و عوارض ضایعات آترواسکلروتیک دخیل است. رگ های طبیعی به سلول های التهابی متصل نمی شوند. هر چند، در مراحل اولیه آتروژنز، سلول های اندوتلیال فاقد عملکرد طبیعی، مولکول های

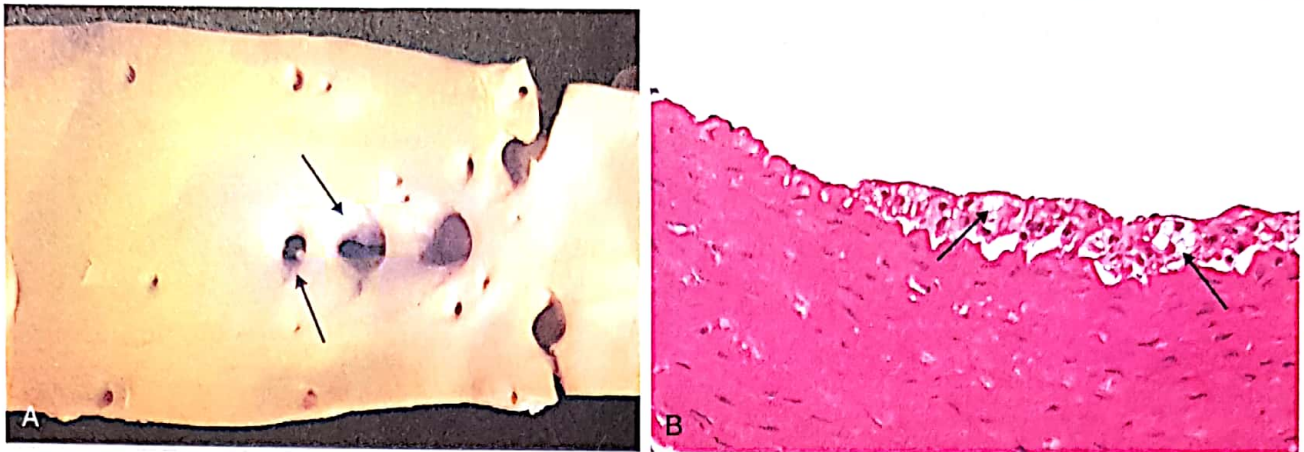
چسبندگی را بروز داده که باعث چسبیدن لکوسیت ها می گردد؛ خصوصاً مولکول چسبندگی سلولی عروقی نوع ۱ (VCAM-1) به منوسیت ها و سلول های T متصل می گردد. بعد از اتصال این سلول ها به اندوتلیوم، تحت تأثیر کموکاین هایی که به صورت موضعی تولید شده اند، به انتیما مهاجرت می کنند.

● منوسیت ها به ماکروفاژها تبدیل شده و مشتاقانه لیپوپروتئین ها از جمله LDL اکسید شده و کریستال های کلسترولی کوچک را می بلعند. به نظر می رسد کریستال های کلسترول به خصوص به وسیله فعال کردن انفلامازوم و آزاد شدن متعاقب IL-1 از محرک های مهم التهاب باشند (فصل ۲). ماکروفاژهای فعال گونه های واکنش دهنده اکسیژن را نیز تولید کرده که اکسید کردن LDL را تشدید نموده و عوامل رشدی را که تکثیر سلول عضلانی صاف را تحریک می کنند، آزاد می کنند.

● لنفوسیت های T که به انتیما فراخوانده شده اند با ماکروفاژها تعامل داشته و در ایجاد حالت التهابی مزمن مشارکت می نمایند. هنوز مشخص نشده است که آیا سلول های T به آنتی ژن های اختصاصی (مثل آنتی ژن های باکتریایی یا ویروسی، پروتئین های شوک حرارتی [مطلب زیرین را ببینید]) یا اجزاء و لیپوپروتئین های تغییر یافته دیواره سرخرگ) پاسخ می دهند، یا اینکه به صورت غیراختصاصی و تحت تأثیر محیط التهابی موضعی فعال می گردند. به علاوه، سلول های T فعال موجود در ضایعات در حال رشد انتیما، سیتوکاین های التهابی (مانند اینترفرون γ) را تولید می کنند که ماکروفاژها، سلول های اندوتلیال، و سلول های عضلانی صاف را تحریک می نمایند.

● در نتیجه شرایط التهابی مزمن موجود، لکوسیت ها و سلول های فعال دیواره رگ عوامل رشدی را که باعث تسهیل تکثیر سلول عضلانی صاف و سنتز ماتریکس می گردند، رها می کنند.

عفونت. شواهد غیرمستقیم مبنی بر نقش عفونت ها در آترواسکلروزیس وجود دارد. ویروس هرپس، سیتومگالوویروس و کلامیدیا پنومونه در پلاک های آترواسکلروتیک کشف شده اند، و مطالعات سرواپیدمیولوژیک افزایش تیتراژ آنتی بادی بر ضد کلامیدیا پنومونه را در بیماران مبتلا به آترواسکلروزیس شدیدتر نشان داده اند. اگرچه، عفونت با این ارگاناسم ها بسیار شایع است (همان طور که آترواسکلروز شایع است)، بنابراین



شکل ۹-۱۱. رگ‌های چربی. A، آنورت با رگ‌های چربی (پیکان‌ها)، عمدتاً مجاور منافذ رگ‌های منشعب. B، رگ چربی در خرگوش آزمایشگاهی دچار هیپرکلسترولمی، نشان‌دهنده سلول‌های کف‌آلود مشتق از ماکروفاژ در انتیما است (پیکان).

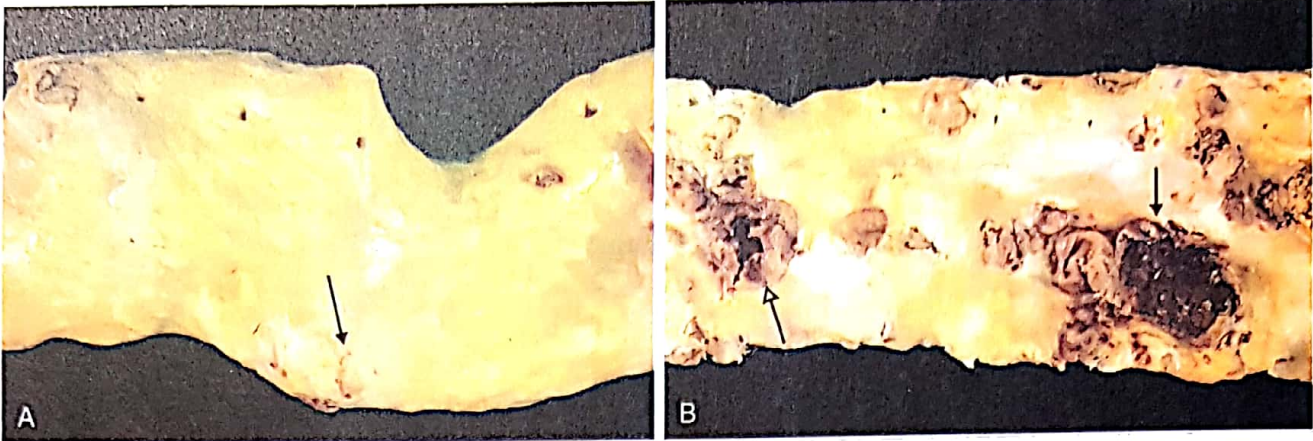
ریخت‌شناسی

رگ‌های چربی. رگ‌های چربی به صورت نقاط متعدد ریز زردرنگ و مسطحی شروع می‌شوند که به طول یک سانتی‌متر یا بیشتر به هم می‌پیوندند (شکل ۹-۱۱). آنها متشکل از سلول‌های کف‌آلود پر از لیپید هستند که برجستگی حادقلی دارند و هیچ‌گونه مزاحمتی را در جریان خون ایجاد نمی‌کنند. رگ‌های چربی در آنورت برخی از کودکان کمتر از ۱ سال و تمام کودکان بالای ۱۰ سال صرف‌نظر از عوامل خطر ژنتیکی، بالینی یا تغذیه‌ای ظاهر می‌شوند. ارتباط رگ‌های چربی با پلاک‌های آترواسکلروتیک نامعلوم است؛ گرچه تمام رگ‌های چربی ممکن است به صورت پیش‌ساز پلاک‌ها در آیند، اما همه آنها مستعد تبدیل به ضایعات آترواسکلروتیک پیشرفته نیستند. با این حال، جالب توجه است که رگ‌های چربی کرونری در نوجوانی و در همان نواحی تشریحی که بعداً پلاک ایجاد می‌گردد تشکیل می‌شوند.

پلاک آترواسکلروتیک. خصوصیات کلیدی این ضایعات ضخیم‌شدن انتیما و تجمع لیپید است (شکل ۹-۷). پلاک‌های آترومی به صورت سفید تا زرد ظاهر می‌شوند و قطری از ۰/۳ تا ۱/۵ سانتی‌متر دارند ولی می‌توانند به هم پیوندند تا توده‌های بزرگتری را ایجاد کنند. به دنبال اضافه‌شدن ترومبوز بر روی سطح پلاک‌های زخمی، رنگ قرمز مایل به قهوه‌ای ایجاد می‌شود (شکل ۹-۱۲). پلاک‌های آترواسکلروتیک به صورت تکه‌تکه بوده، معمولاً تنها قسمتی از دیواره سرخرگ را درگیر می‌کنند؛

نتیجه‌گیری علیتی آن را مشکل می‌کند. مهم است به یاد داشته باشیم که آترواسکلروز می‌تواند در موش‌های بدون میکروب نیز القا شود، که نشان می‌دهد هیچ نقش الزامی برای عفونت در فرایند بیماری وجود ندارد.

تکثیر عضله صاف و ساخت ماتریکس. تکثیر سلول عضلانی صاف انتیما و رسوب ECM منجر به تبدیل زودرس‌ترین ضایعه، رگ چربی، به یک آتروم بالغ می‌شود، بنابراین در رشد پیشرونده ضایعات آترواسکلروتیک مشارکت می‌نمایند (شکل ۹-۱۰). سلول‌های عضلانی صاف انتیما می‌توانند از پیش‌سازهای در گردش یا مدیا منشأ بگیرند؛ صرف نظر از منشأ آنها، خصوصیات متفاوتی از سلول‌های عضله صاف مدیای زیرین خود را دارند. چندین عامل رشد در تکثیر سلول‌های عضله صاف و سنتز ماتریکس دخیلند: از جمله عامل رشد مشتق از پلاکت (توسط پلاکت‌های چسبیده موضعی، ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های عضله صاف آزاد می‌شوند)، عامل رشد فیبروبلاستی و $TGF-\alpha$. سلول‌های عضله صاف انتیما فراخوانده شده، ECM (مخصوصاً کلاژن) را سنتز کرده و باعث پایدارشدن پلاک‌های آترواسکلروتیک می‌گردند. به هر حال، سلول‌های التهابی فعال موجود در آتروم نیز می‌توانند باعث آپوپتوز سلول عضله صاف انتیما و شکست ماتریکس شده و در نتیجه باعث ناپایدارشدن پلاک‌ها گردند (مبحث بعدی را ببینید).



شکل ۹-۱۲. ضایعات آترواسکلروتیک. A، آنورت به همراه آترواسکلروز خفیف با پلاک‌های فیبرو، یکی توسط پیکان نشان داده شده است. B، آنورت با ضایعات شدید منتشر و عارضه‌دار، شامل یک پلاک زخمی (پیکان باز) و یک ضایعه با ترومبوز روی آن (پیکان بسته).

نکروتیک وجود دارد، که شامل لیپید (عمدتاً کلسترول و استرهای کلسترول)، بقایای سلول‌های مرده، سلول‌های عضلانی صاف و ماکروفاژهای مملو از لیپید (سلول‌های کف‌آلود)، فیبرین، ترومبوز سازمان‌یافته به صورت متغیر و سایر پروتئین‌های پلاسما است. معمولاً کلسترول خارج سلولی به صورت تجمعات کریستالی وجود دارد که در جریان فرآیندهای معمول تهیه بافت، شسته شده و فقط "شکاف‌های کلسترول" خالی باقی می‌ماند. در اطراف ضایعات معمولاً شواهدی از رگ‌سازی جدید (رگ‌های خونی کوچک در حال تکثیر) وجود دارد (شکل ۱۳C-۹). مدیای عمق پلاک ممکن است نازک شده و ثانویه به آتروفری و از دست رفتن ماهیچه صاف فیبروزه شود. آتروما‌های معمول حاوی مقادیر نسبتاً فراوان لیپید می‌باشند، اما بعضی پلاک‌ها که پلاک‌های فیبرو نامیده می‌شوند عمدتاً از سلول‌های عضله صاف و بافت فیبرو تشکیل شده‌اند.

پلاک‌ها عموماً به تغییرات ادامه می‌دهند و به صورت پیشرونده از طریق مرگ سلولی و دژنراسیون، ساخت و تخریب (شکل‌گیری مجدد) ECM و سازمان‌دهی ترومبوز بزرگ می‌شوند. به علاوه آتروما‌ها اغلب دچار کلسیفیکاسیون می‌شوند (شکل ۱۰C-۹).

نتایج بالینی بیماری آترواسکلروتیک

آترواسکلروزیس، بیشتر سرخرگ‌های ارتجاعی بزرگ (مثل آنورت، کاروتید و سرخرگ‌های ایلیاک) و سرخرگ‌های عضلانی با سایز بزرگ و متوسط (مثل سرخرگ‌های کرونری، کلیوی و

بنابراین در برش عرضی، به صورت «خارج از مرکز» به نظر می‌رسند (شکل ۱۳A-۹). موضعی بودن ضایعات آترواسکلروتیک ممکن است به علت تفاوت همودینامیک عروق باشد. به هم ریختگی موضعی جریان از قبیل جریان گردابی در مناطق انشعاب رگ‌ها، منجر به مستعدشدن این مناطق از دیواره عروق به تشکیل پلاک می‌گردد.

به ترتیب نزولی، رگ‌هایی که با بیشترین وسعت درگیر می‌شوند آنورت شکمی تحت کلیوی، سرخرگ‌های کرونری، سرخرگ‌های پوپلیته‌آل، سرخرگ‌های کاروتید داخلی و عروق حلقه ویلیس هستند. حتی در یک بیمار، آترواسکلروز به طور معمول در آنورت شکمی شدیدتر از آنورت سینه‌ای است. عروق اندام فوقانی، شرایین مزانتریک و کلیوی معمولاً به جز دهانه آنها محفوظند. با وجود این، در یک مورد منفرد، شدت آترواسکلروزیس در یک سرخرگ، نمی‌تواند شدت آن را در سایر شرایین پیش‌بینی کند. به علاوه در هر رگ نیز ضایعات در مراحل مختلف در کنار هم قرار دارند.

پلاک‌های آترواسکلروتیک سه جزء اساسی دارند: ۱) سلول‌ها، شامل سلول‌های عضلانی صاف، ماکروفاژها و سلول‌های T، ۲) ماتریکس خارج سلولی شامل کلاژن، رشته‌های ارتجاعی و پروتئوگلیکان‌ها و ۳) لیپیدهای داخل و خارج سلولی (شکل ۱۳A,B-۹). نسبت و شکل هر کدام از اجزاء از ضایعه‌ای به ضایعه دیگر متفاوت است. اغلب پلاک‌ها کلاهیک فیبری سطحی متشکل از سلول‌های عضلانی صاف و کلاژن نسبتاً متراکم دارند. جایی که کلاهیک به دیواره رگ می‌رسد («شانه»)، دارای یک ناحیه پرسلول‌تر متشکل از ماکروفاژها، سلول‌های T و سلول‌های عضلانی صاف می‌باشد. در عمق کلاهیک فیبری، هسته‌ای



شکل ۹-۱۳. پلاک آترواسکلروتیک در سرخرگ کرونری. A، ساختار کلی با نمایش کلاهیک فیبرو (F) و هسته نکروتیک (عمدتاً لیپیدی) مرکزی (C) کلاژن (آبی) با تری کروم ماسون رنگ آمیزی شده است. مجرا (L) به وسیله این ضایعه خارج از مرکز به طور متوسط باریک شده است که قطعه‌ای از دیواره رگ را عاری از پلاک (پیکان) نگه می‌دارد. B، نمای با بزرگ‌نمایی متوسط از پلاک نشان داده شده در A، که با الاستین (سیاه) رنگ گرفته است، نشان می‌دهد که غشاهای الاستیک داخلی و خارجی تخریب شده‌اند و مدیای سرخرگ در اکثر پلاک‌های پیشرفته نازک شده است (پیکان). C، عکس با بزرگ‌نمایی بالاتر در پیوستگاه کلاهیک فیبری و مرکز نشان‌دهنده سلول‌های التهابی پراکنده، کلسیفیکاسیون (نوک پیکان) و رگ‌دار شدن جدید (پیکان‌های کوچک) می‌باشد.

است جریان خون را مختل کند. تنگی بحرانی نقطه آستانه‌ای است که در آن انسداد مزمن جریان خون را به شدت محدود کرده به طوری که نیاز بافتی از موجودی فراتر می‌رود. در شریان کرونر (و سایر مناطق گردش خون)، این اتفاق به طور معمول در انسداد ثابت به میزان حدود ۷۰٪ رخ می‌دهد. در زمان استراحت، بیماران مبتلا خون‌رسانی قلبی کافی دارند، اما با کمترین تقلا نیاز از موجودی فراتر رفته، و درد قفسه سینه به علت ایسکمی قلبی ایجاد می‌شود (آئزین پایدار) (فصل ۱۰). عوارض خون‌رسانی کم شریانی مزمن به علت آترواسکلروز در بسترهای عروقی مختلف شامل موارد زیر است: ایسکمی روده، مرگ ناگهانی قلبی، IHD مزمن، انسفالوپاتی ایسکمیک و لنگش متناوب (درد پای ایسکمیک).

تغییر پلاک حاد

زخمی شدن یا پارگی پلاک به طور نمادین ترومبوز را راه می‌اندازد، و منجر به انسداد عروقی ناقص یا کامل و اغلب انفارکتوس بافت می‌شود (شکل ۹-۱۴). تغییرات پلاک به سه دسته کلی تقسیم می‌شوند:

- پارگی/شکاف برداشتن. اجزای پلاک ترومبوز را در معرض قرار می‌دهد.
- زخمی شدن/سائیدگی، غشای پایه زیر اندوتلیالی ترومبوز را در معرض خون قرار می‌دهد.
- خون‌ریزی درون آتروم، حجم آن را گسترش می‌دهد.

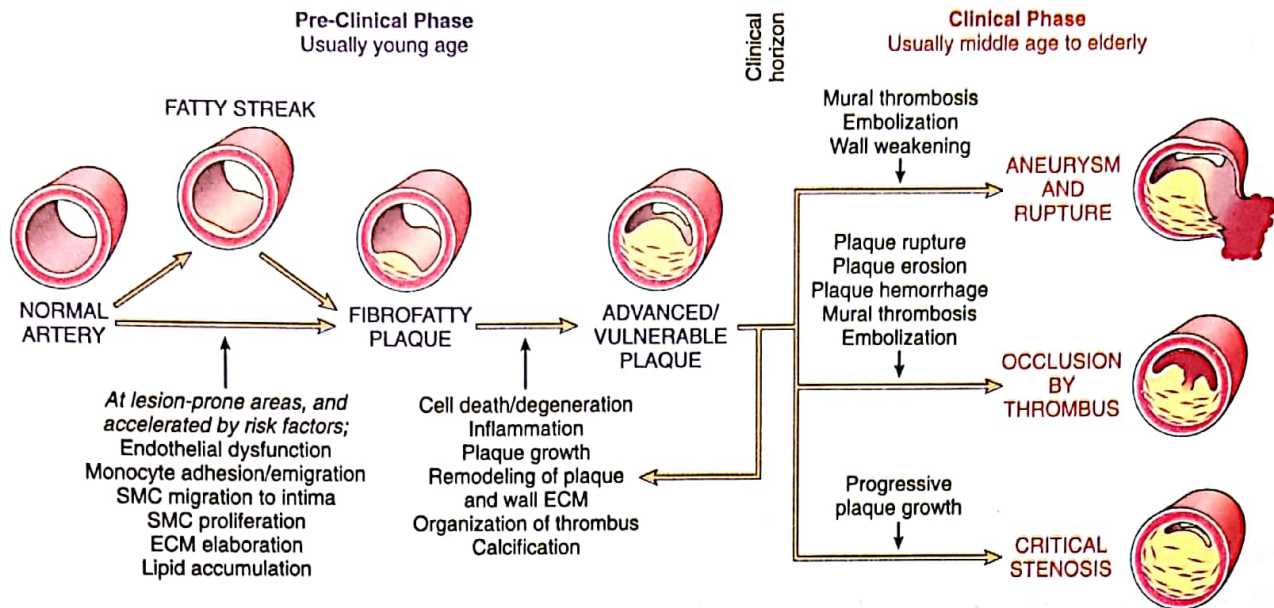
پوپلیته‌آل را درگیر می‌کند. براین اساس، آترواسکلروز بیشتر با علایم و نشانه‌هایی مربوط به ایسکمی قلب، مغز، کلیه‌ها و اندام تحتانی تظاهر می‌کند. نتایج مهم بالینی آترواسکلروز عبارتند از انفارکتوس میوکارد (سکته قلبی)، انفارکتوس مغزی (سکته مغزی)، آنورسم آئورت و بیماری عروق محیطی (گانگرن پاها).

سیر طبیعی، نماهای ریخت‌شناسی، و حوادث آسیب شناختی اصلی در شکل ۹-۱۴ نشان داده شده است. نتایج پاتوفیزیولوژیک اصلی به اندازه رگ درگیر، اندازه و ثبات پلاک‌ها، و درجه‌ای که پلاک‌ها باعث از هم گسیختگی دیواره رگ می‌شوند بستگی دارد:

- انسداد رگ‌های کوچکتر می‌تواند خون‌رسانی بافتی را مختل کند.
- پارگی پلاک می‌تواند بقایای آترواسکلروتیک را در معرض قرار داده، منجر به ترومبوز عروقی حاد (و غالباً مخرب) یا (با فرستادن بقایا) آمبولیزاسیون دوردست شود.
- تخریب دیواره رگ زمینه‌ای می‌تواند منجر به تشکیل آنورسم و سپس پارگی و یا ترومبوز ثانویه شود.

تنگی آترواسکلروتیک

در مراحل اولیه، شکل‌گیری مجدد مدیا سعی در ثابت نگه داشتن قطر مجرای داخلی توسط افزایش محیط رگ دارد. به هر حال، با محدودیت این بازآرایی، احتمالاً آتروم در حال پیشرفت ممکن



شکل ۱۴-۹. خلاصه‌ای از سیر طبیعی، نماهای ریخت‌شناسی، وقایع پاتوژن اصلی و عوارض بالینی آترواسکلروز.

درکی منجر به ضعیف‌شدن کلاهِک می‌گردد. کلاژن توسط متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMPs) - آنزیم‌هایی که توسط ماکروفاژهای درون پلاک آتروماتوز آزاد می‌شوند - تجزیه می‌گردد. در مقابل، مهارکننده‌های بافتی متالوپروتئینازها (TIMPs) توسط سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های عضلانی صاف، و ماکروفاژها ساخته شده و همگی برای تعدیل فعالیت MMP عمل می‌کنند.

در کل، التهاب پلاک تجزیه کلاژن را افزایش و ساخت کلاژن را کاهش می‌دهد، بنابراین موجب ناپایداری تمامیت مکانیکی کلاهِک می‌شود. قابل توجه اینکه، استاتین‌ها ممکن است اثر مطلوبی نه تنها روی کاهش سطح کلسترول در گردش داشته باشند بلکه از طریق کاهش التهاب پلاک بر ثبات آن نیز مؤثر باشند.

عوامل خارجی بر پلاک‌ها نیز مهم هستند. بنابراین، تحریک آدرنرژیک (با احساسات شدید) می‌تواند فشارخون سیستمیک را افزایش داده یا باعث القای انقباض عروقی موضعی، و در نتیجه افزایش استرس مکانیکی بر پلاک ایجاد شده، گردد. در واقع، توضیحی که برای دوره شبانه‌روزی (سیرکادین) غیرعادی در شروع حمله قلبی (بیشترین بروز بین ۶ صبح و ۱۲ ظهر) وجود دارد، موج آدرنرژیک همراه با برخاستن از خواب و بلندشدن است، که برای افزایش فشارخون و ازدیاد واکنشی پلاکت کافی می‌باشد.

خوشبختانه، تمام پارگی پلاک‌ها منجر به ترومبوزهای

در حال حاضر مشخص شده است که پلاک‌هایی که مسئول انفارکتوس‌های میوکارد و سایر سندرم‌های کرونری حاد هستند اغلب پیش از حادثه حاد - که ترومبوز را بر روی ضایعه‌ای که قبلاً انسداد قابل توجه داخل مجرا ایجاد نکرده بود سوار می‌کند - بدون علامت می‌باشند. نتیجه نگران‌کننده اینکه موارد زیادی از افراد بدون علامت در خطر حادثه کرونری وخیم می‌باشند. علل تغییر حاد پلاک پیچیده بوده و شامل عوامل داخلی (مثل ساختمان و اجزای پلاک) و خارجی (مثلاً فشارخون) است. این عوامل ترکیب شده و تمامیت پلاک را ضعیف کرده، آن را از مقاومت در برابر نیروهای شکافنده عروقی ناتوان می‌سازند.

به نظر می‌رسد انواع خاصی از پلاک‌ها در خطر نسبتاً بالایی از پارگی قرار دارند. اینها شامل پلاک‌هایی‌اند که مقادیر زیادی سلول‌های کف‌آلود و چربی خارج سلولی فراوانی را دارند، پلاک‌هایی که کلاهِک‌های فیبری نازکی دارند و حاوی سلول‌های عضلانی صاف کمی هستند، و پلاک‌هایی که حاوی تجمعات سلول‌های التهابی می‌باشند. پلاک‌هایی که در خطر بالایی برای پارگی قرار دارند، به نام "پلاک‌های آسیب‌پذیر" نامیده می‌شوند (شکل ۱۵-۹). کلاهِک فیبروزی نیز دچار شکل‌گیری مجدد و مداوم می‌شود و قدرت مکانیکی و ثبات آن به محتوای کلاژنی‌اش بستگی دارد، بنابراین تعادل ساخت و تجزیه کلاژن بر تمامیت کلاهِک اثر دارند. کلاژن در پلاک‌های آترواسکلروتیک عمدتاً توسط سلول‌های عضلانی صاف تولید شده، و از دست‌رفتن سلول‌های عضلانی صاف به طور قابل

پلاک را تولید نماید.

- ایجاد آنوریسم. فشار القاشده توسط آترواسکلروز یا آتروفی ایسکمیک مدیای زمینه‌ای، به همراه از دست رفتن بافت الاستیک، باعث ضعیف شدن ساختمانی می‌شود که می‌تواند منجر به گشادشدگی آنوریسم و پارگی گردد.

خلاصه

آترواسکلروزیس

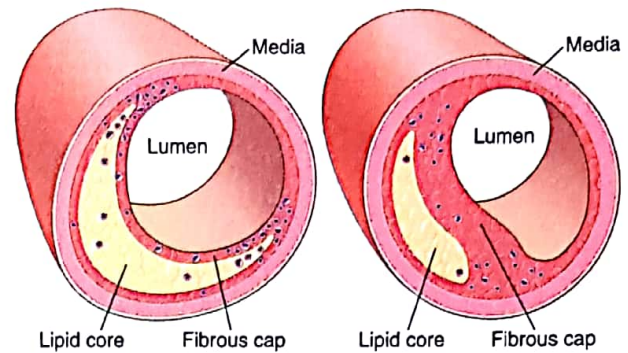
- آترواسکلروزیس یک ضایعه انتیماست که از یک کلاهدک فیبرو و مرکز آتروماتو (شبه حریره) تشکیل شده و اجزای پلاک حاوی شامل سلول‌های عضله صاف، ECM، سلول‌های التهابی، لیپید و بقایای نکروتیک می‌باشد.
- آتروژنز حاصل فعل و انفعالات بین التهاب و آسیب دیواره عروق می‌باشد. عوامل خطر متعدد شناخته شده آترواسکلروز همگی باعث اختلال عملکرد سلول اندوتلیال و نیز فراخوانی و تحریک سلول‌های عضله صاف می‌شوند.
- پلاک‌های آترواسکلروتیک به آهستگی در طی چند دهه ایجاد می‌گردند. پلاک‌های پایدار می‌توانند به دلیل ایسکمی مزمن ناشی از باریک‌شدگی رگ‌ها علایم ایجاد کنند، در حالی که پلاک‌های ناپایدار می‌توانند به دلیل پارگی حاد پلاک، ترومبوز، یا ایجاد آمبولی به صورت بالقوه عوارض ایسکمیک کشنده ایجاد کنند.
- پلاک‌های پایدار تمایل به داشتن یک کلاهدک فیبروزی متراکم، کمترین تجمع چربی، و التهاب کم دارند، در حالی که "پلاک‌های آسیب‌پذیر" ناپایدار کلاهدک‌های نازک، مراکز چربی بزرگ، و ارتشاح نسبتاً متراکم التهابی را دارا هستند.

آنوریسم‌ها و دیسکسیون‌ها

آنوریسم‌ها، گشادی مادرزادی یا اکتسابی رگ‌های خونی یا قلب هستند (شکل ۹-۱۷). وقتی هر سه لایه دیواره سرخرگی (انتیما، مدیا و ادوانتیس) یا دیواره نازک شده قلب درگیر باشد، به آن آنوریسم‌های «حقیقی» گفته می‌شود، آنوریسم‌های آترواسکلروزی و عروقی مادرزادی و آنوریسم‌های بطنی که ناشی از انفارکتوس تمام ضخامت میوکارد هستند، از این نوعند. در مقابل، آنوریسم کاذب (سودوآنوریسم)^(۱) زمانی ایجاد

Vulnerable plaque

Stable plaque



شکل ۹-۱۵. پلاک آترواسکلروتیک آسیب‌پذیر و پایدار. پلاک‌های پایدار کلاژن متراکم و کلاهدک‌های فیبروزی ضخیم به همراه التهاب کم و هسته‌های آتروماتوی ناچیز زیرین دارند، در حالی که پلاک‌های آسیب‌پذیر دارای کلاهدک‌های فیبروزی نازک، هسته‌های لیپیدی بزرگ و التهاب زیاد هستند.

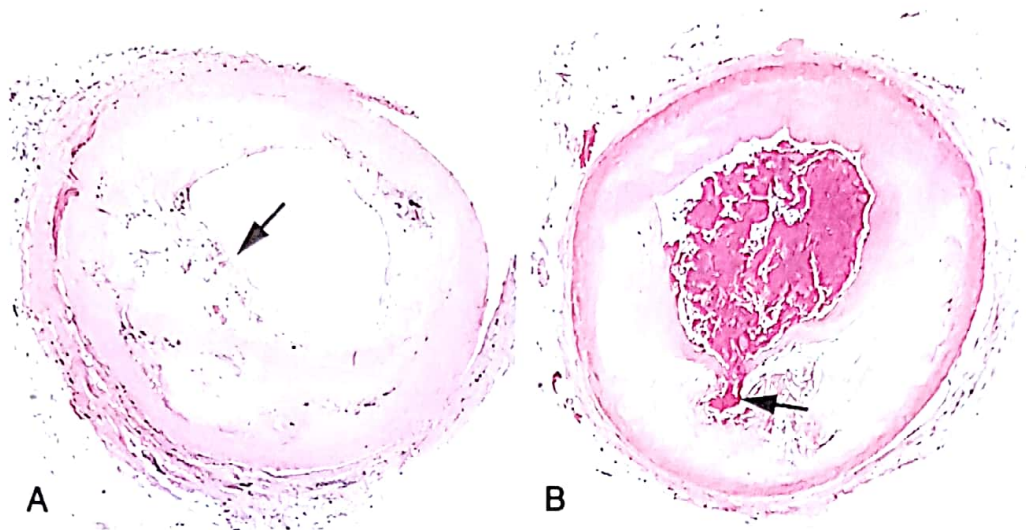
انسدادی همراه با پیامدهای وخیم نمی‌شوند. در حقیقت، از هم گسیختگی خاموش پلاک و تجمع پلاکت سطحی و ترومبوز احتمالاً به طور شایع رخ داده و در افرادی که آترواسکلروز دارند تکرار می‌شود. بهبودی این پارگی‌های تحت بالینی پلاک - و ترومبوزهای سوار شده بر آنها - سازوکار مهمی برای بزرگ‌شدن آتروم می‌باشد.

ریخت‌شناسی

پلاک‌های آترواسکلروتیک مستعد تغییرات مهم بالینی شدیدی می‌باشند:

- **پارگی، زخمی‌شدن یا سائیدگی سطح داخل مجرای پلاک‌های آتروماتوز، اجزای شدیداً ترومبوز را در معرض قرار داده و ایجاد ترومبوز را القا می‌کند.** ترومبوزها ممکن است به طور ناقص یا کامل مجرا را بسته، منجر به ایسکمی بافتی (مثلاً در قلب) (فصل ۱۰) شوند (شکل ۹-۱۶). اگر بیمار نجات پیدا کند، ترومبوزها ارگانیزه شده و در پلاک در حال رشد ادغام می‌شوند.
- **خونریزی به درون پلاک.** پارگی کلاهدک فیبروزی پوشاننده یارگ‌های با دیواره نازک در مناطقی از رگ‌سازی جدید می‌تواند باعث خونریزی درون پلاک شده؛ و هماتوم ایجاد شده ممکن است باعث گسترده‌ی سریع پلاک یا پارگی آن شود.
- **آتروآمبولی.** پلاک پاره شده می‌تواند دبری‌هایی را درون خون رها کرده و آمبولی‌های کوچک حاوی اجزای

1- pseudoaneurysm



شکل ۱۶-۹. پارگی پلاک آترواسکلروتیک. A، پارگی پلاک بدون ترومبوز سوار شده، در بیماری که ناگهانی فوت کرده است. B، ترومبوز کرونری حاد سوار شده بر روی پلاک آترواسکلروتیک با شکست کلاهک فیبروزی، که باعث ایجاد انفارکتوس میوکارد کشنده شده است. در هر دو A و B، پیکان‌ها به محل پارگی پلاک اشاره می‌کنند.

ارشی نادر متعددی زمینه‌ای را برای شناخت انواع ناهنجاری‌های مولکولی که می‌توانند منجر به ایجاد آنوریسم شوند، فراهم می‌سازند. چنانچه پیشتر توضیح داده شد، $TGF-\beta$ تکثیر سلول عضلانی صاف و ساخت ماتریکس را تنظیم می‌کند. بنابراین، جهش در رسپتورهای $TGF-\beta$ یا مسیرهای سیگنال‌دهی پایین‌دست منجر به سنتز مختل الاستین و کلاژن می‌شود؛ آنوریسم در افراد مبتلا اغلب حتی اگر کوچک باشد، پاره می‌شود. در سندرم مارفان (فصل ۶)، ساخت مختل پروتئین داربستی فیبریلین منجر به جداسازی مختل $TGF-\beta$ در دیواره آئورت می‌شود، و اتساع بعدی به علت سیگنال‌دهی تنظیم نشده و از دست‌دادن پیشرونده بافت الاستین هم اتفاق می‌افتد. سنتز مختل کلاژن نوع III به همراه ایجاد آنوریسم شاه‌علامت سندرم اهلرز - دانلوس نوع IV می‌باشد (فصل ۶).

● تخریب بیش از حد بافت همبند. بروز افزایش یافته MMP، مثلاً توسط ماکروفاژ در پلاک آترواسکلروزی، می‌تواند به وسیله تخریب ECM سرخرگ در دیواره آن موجب ایجاد آنوریسم شود؛ به طور مشابه، کاهش بیان TIMP نیز می‌تواند تعادل را به سمت تخریب خالص ECM سرازیر کند. استعداد ژنتیکی به ایجاد آنوریسم در زمینه التهاب ممکن است به پلی‌مورفیسم‌های MMP و

می‌شود که شکافی در دیواره رگ به یک هماتوم خارج عروقی مرتبط با فضای داخل رگی، تبدیل می‌شود ("هماتوم نبض‌دار"). نمونه‌های آن شامل پارگی بطنی به دنبال انفارکتوس میوکارد است که توسط چسبندگی پریکاریدی محدود شده و یا نشت در محل اتصال یک رگ پیوندی با یک سرخرگ طبیعی می‌باشد. دیسکسیون^(۱) سرخرگی زمانی رخ می‌دهد که خون از طریق یک شکاف سطحی به دیواره سرخرگی وارد شده و سپس دیواره رگ را از هم جدا می‌سازد. آنوریسم‌ها و دیسکسیون‌ها علل مهم استاز و ترومبوز متعاقب آن هستند؛ آنها هم‌چنین می‌توانند تمایل به پارگی داشته و اغلب نتایج فاجعه‌باری به دنبال داشته باشند. آنوریسم‌ها را می‌توان براساس شکل تقسیم‌بندی نمود (شکل ۱۷-۹ را ببینید). آنوریسم‌های کیسه‌ای^(۲) بیرون‌زدگی‌های کوچک مجزایی هستند که از اندازه‌ای به قطر ۵ تا ۲۰ سانتی‌متر متغیر می‌باشند و اغلب حاوی لخته هستند. آنوریسم‌های دوکی‌شکل^(۳) گشادی محیطی می‌باشند که قطر تا حد ۲۰ cm داشته و به طور شایع قوس آئورت، آئورت شکمی یا شریان‌های ایلیاک را مبتلا می‌سازند.

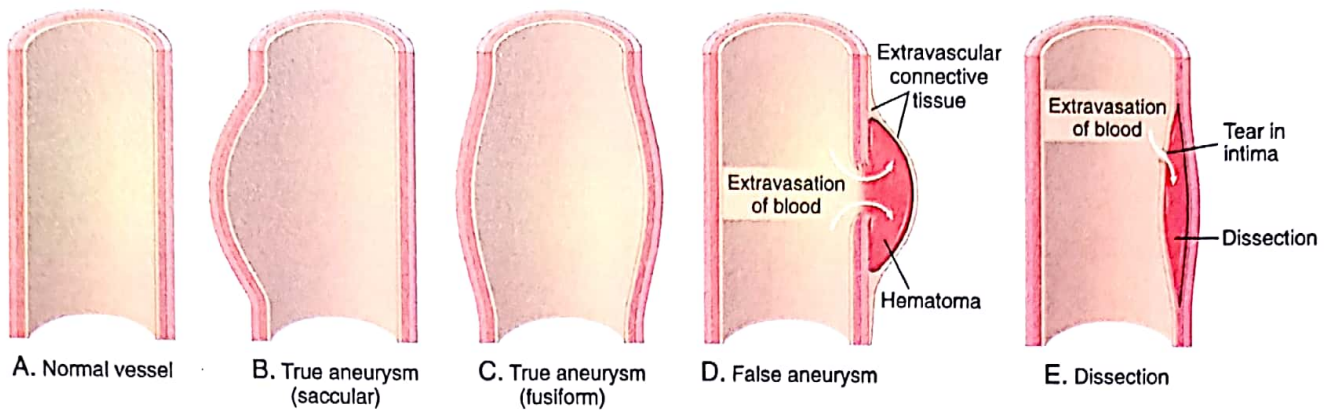
پاتوژنز

سرخرگ‌ها بافت‌های پویایی هستند که تمامیت خود را توسط ساخت، تخریب، و ترمیم ماتریکس خارج سلولی حفظ می‌کنند. آنوریسم‌ها زمانی رخ می‌دهند که ساختمان و عملکرد بافت همبند توسط هرگونه از عوامل زیر مختل شود:

● ساخت ناکافی یا غیرطبیعی بافت همبند، بیماری‌های

1- dissection
3- fusiform

2- Saccular



شکل ۹-۱۷. آنوریسم. A. رگ طبیعی. B. آنوریسم واقعی نوع ساکولار. دیواره به صورت موضعی به بیرون برجسته شده است، ممکن است نازک شده باشد ولی از جهات دیگر دست نخورده است. C. آنوریسم واقعی، نوع دوکی‌شکل. اتساع در تمام محیط رگ وجود دارد. D. آنوریسم کاذب. دیواره پاره شده و در آن تجمع خون (هماتوم) وجود دارد که از خارج توسط بافت‌های خارج عروقی محدود شده است. E. دیسکسیون. خون وارد دیواره رگ شده (آن را دایسکت کرده است) و باعث جداشدن لایه‌ها شده است.

که (آنوریسم مایکوتیک) نامیده می‌شود. آنوریسم‌های مایکوتیک می‌توانند از ۱) آمبولی ترومبوزهای عفونی که به طور معمول به عنوان عارضه‌ای از اندوکاردیت عفونی هستند، ۲) گسترش یک روند چرکی مجاورتی یا ۳) ارگانیسم‌های جریان خون که مستقیماً دیواره رگ را آلوده می‌کنند، منشأ گرفته باشند. سیفیلیس ثالثیه یک علت نادر آنوریسم‌های آئورت می‌باشد. تمایل اسپروکت‌ها برای وازواوروم آئورت سینه‌ای صعودی - و پاسخ ایمنی متعاقب آن - منجر به اندآرتريت انسدادی می‌شود که جریان خون را به مدیا مختل می‌کند؛ آسیب ایسکمی متعاقب باعث اتساع آنوریسمی می‌شود که گاهی نیز می‌تواند آنولوس دریچه آئورت را گرفتار نماید.

آنوریسم آئورت شکمی

آنوریسم‌های آترواسکلروتیك به طور شایع، در آئورت شکمی رخ می‌دهند، ولی سرخرگ‌های ایلیاک مشترک، قوس آئورت و بخش‌های نزولی آئورت سینه‌ای نیز می‌توانند درگیر شوند. آنوریسم آئورت شکمی (AAA) در مردان و سیگاری‌ها بسیار شایع‌تر است و به ندرت قبل از سن ۵۰ سالگی رخ می‌دهد. آترواسکلروز علت اصلی AAA می‌باشد، ولی به طور واضح عوامل دیگر نیز نقش دارند، چرا که بروز آن در مردان مسن‌تر از ۶۰ سال کمتر از ۵٪ است، در حالی که تقریباً آترواسکلروزیس آئورت شکمی به صورت عمومی در این گروه سنی دیده می‌شود.

یا TIMP، یا به طبیعت پاسخ التهابی موضعی که تولید MMP یا TIMP را هدایت می‌کند، مربوط باشد.

● از دست‌دادن سلول‌های عضلانی صاف یا تغییر در فنوتیپ ساخت سلول عضلانی صاف. ضخیم‌شدگی آترواسکلروزی انتیما می‌تواند با افزایش فاصله دیفیوژن از مجرا باعث ایسکمی مدیای داخلی شود. در مقابل، هیپرتانسیون سیستمیک می‌تواند باعث باریک‌شدن مجرای رگ تغذیه‌کننده آئورت شده، منجر به ایسکمی مدیای خارجی گردد. چنین ایسکمی باعث از دست‌رفتن سلول عضلانی صاف و "تغییرات دژنراتیو" آئورت می‌شود، که شامل فیبروز (جایگزینی بافت الاستیک قابل اتساع)، سنتز ناکافی ECM، و تجمع مقادیر در حال افزایش پروتئوگلیکان‌های بی‌شکل می‌باشد. از نظر بافت‌شناسی، این تغییرات مجموعاً دژنراسیون کیستیک مدیا نام دارند (شکل ۱۸-۱۹). اگرچه هیچ کیست حقیقی تشکیل نمی‌شود، چنین تغییراتی غیراختصاصی بوده؛ می‌توانند هر زمانی که ساخت ECM مختل است رخ دهند، مثلاً در اختلالات ژنتیکی مثل سندرم مارفان و سندرم متابولیک مانند اسکوروی.

دو علت اصلی آنوریسم‌های آئورت، آترواسکلروزیس و هیپرتانسیون می‌باشد. آترواسکلروز عامل غالب‌تری برای آنوریسم‌های آئورت شکمی است، در حالی که هیپرتانسیون با آنوریسم‌های آئورت صعودی همراه دارد. دلایل دیگر تضعیف دیواره رگ‌ها و ایجاد آنوریسم عبارتند از، ضربه، واسکولیت‌ها (جلوتر را ببینید)، نقایص مادرزادی و عفونت‌ها



شکل ۱۸-۹. دژنراسانس کیستیک مدیا. A، مقطعی عرضی از مدیای آنورت بیمار مبتلا به سندرم مارفان. قطعه قطعه شدن واضح الاستین و نواحی تهی از الاستین که مشابه فضاهای کیستی هستند (ستاره ها) را نشان می دهد. B، مدیای طبیعی، که برای مقایسه ارائه شده و نشان دهنده طرح منظم لایه های بافت الاستیک است. در هر دو A و B، الاستین سیاه رنگ شده است.

- آنوریسم های کوچک تر سرخرگ ایلیاک همراهند.
- **AAAهای التهابی** زیرمجموعه متمایزی است که با فیروز متراکم اطراف آنورت، حاوی ارتشاح فراوان لنفوپلاسموسیتیک همراه با تعداد زیادی ماکروفاژ و اغلب سلول های غول پیکر مشخص می شود.
- **AAAهای میکوتیک** زمانی رخ می دهند که ارگانیسم های در گردش (مثلاً در باکتری می ناشی از گاستروانتریت سالمونلایی) در دیواره آنوریسم یا ترومبوز همراه کاشته شوند؛ چرک حاصل به تخریب بیشتر مدیا کمک کرده و آن را مستعد گشادی سریع و پارگی می نماید.

پیامدهای بالینی

پیامدهای بالینی AAAها شامل موارد زیر است:

- انسداد در یک شاخه رگی پایین تر از آنورت (به عنوان نمونه، سرخرگ های کلیوی، ایلیاک، مهره های یا مزانتریک)، که منجر به ایسکمی دیستال کلیه ها، پاها، طناب نخاعی، یا مجرای گوارشی می شود.
- آمبولی از لخته های جداری یا آترومها.
- فشار به ساختار اطراف، نظیر اثر فشاری روی حالب یا خوردگی مهره ها به وسیله آنوریسم گسترش یافته.
- یک توده شکمی (اغلب نبض دار در لمس) که یک تومور را تقلید می کند.
- پارگی به حفره پریتونن یا بافت های رتروپریتونن همراه با خونریزی شدید و بالقوه کشنده

در اکثر موارد، AAA در نتیجه افزایش تجزیه ECM است که با واسطه ارتشاح التهابی موضعی در سرخرگ های آترواسکلروزی و آنزیم های پروتئولیتیک تخریبی در این مناطق، ایجاد می گردد. پلاک های آترواسکلروزی انتشار مواد غذایی و مواد زاید را بین مجرای عروقی و دیواره سرخرگ مختل نموده، و مدیای زیرین را به طور مستقیم تحت فشار قرار می دهند. در نتیجه، مدیا دچار دژنراسیون و نکروز شده، که منجر به نازک شدن دیواره سرخرگ می شود. استعداد خانوادگی به AAA، مستقل از هرگونه استعدادپذیری ژنتیکی به آترواسکلروز یا هیپرتانسیون، ممکن است عاملی در بعضی از افراد باشد؛ بنابراین، نقایص ارثی در اجزای ساختمانی آنورت می تواند آنوریسم ایجاد کند (مثلاً سندرم مارفان). قابل توجه اینکه، خطرات AAA و آمفیزم مربوط به سیگار کشیدن به یکدیگر مرتبط بوده، مطرح کننده این مسأله است که برخی افراد مبتلا دچار اختلال در تنظیم سیستمیک تجزیه ECM هستند.

ریخت شناسی

AAAها معمولاً بین سرخرگ های کلیوی و محل دو شاخه شدن آنورت قرار گرفته اند؛ می توانند به اشکال کیسه ای یا دوکی شکل دیده شوند که گاه بیشترین قطر آنها به ۱۵ سانتی متر و طولشان تا حد ۲۵ سانتی متر هم می رسد (شکل ۱۹-۹). در بسیاری از موارد، آترواسکلروز شدید وجود دارد که همراه نازک شدن دیواره موضعی مدیای زیرین است. کیسه آنوریسم معمولاً حاوی لخته جداری لایه لایه، نرم و با ارگانیزاسیون ضعیف است که ممکن است تمام یا قسمتی از قطعات متسع شده را پر کند. به طور شایع، AAAها با

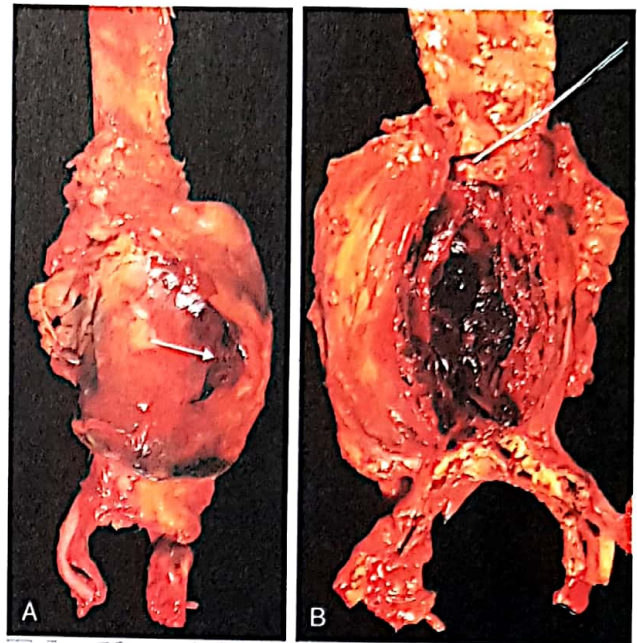
آنوریسم آئورت توراسیک

آنوریسم‌های آئورت توراسیک به طور شایع با هیپرتانسیون و سندروم مارفان همراه بوده، سایر اختلالاتی که به علت جهش در اجزای مسیر سیگنال‌دهی $TGF-\beta$ روی می‌دهند نیز به طور فزاینده‌ای به عنوان علت آن شناخته شده‌اند. این آنوریسم‌ها با علایم و نشانه‌هایی تظاهر می‌کنند که عبارتند از: (۱) دست‌اندازی به ساختارهای مדיاستنی (مانند اختلالات تنفسی یا تغذیه‌ای به ترتیب ناشی از فشار بر راه هوایی یا مری)، (۲) سرفه پایدار ناشی از تحریک بر اعصاب راجعه حنجره، (۳) درد به علت خوردگی استخوان (دنده‌ها و اجسام مهره‌ای)، (۴) بیماری قلبی ناشی از نارسایی دریچه‌ای یا تنگ‌شدگی دهانه کرونری و (۵) پارگی آئورت. بیماران نادر مبتلا به آنوریسم سیفیلیسی به طور معمول به دلیل نارسایی قلبی که حاصل نارسایی دریچه آئورت است، فوت می‌کنند.

دیسکسیون آئورت

دیسکسیون آئورت زمانی رخ می‌دهد که خون به درون صفحات لایه‌ای مدیا نفوذ یافته و یک مجرای لبریز از خون در دیواره آئورت تشکیل می‌دهد (شکل ۹-۲۰). این مسئله می‌تواند فاجعه‌آمیز باشد اگر خون داخل شکاف از میان ادوانتیس پاره شده و به درون فضاهای مجاور بریزد. دیسکسیون آئورت لزوماً با گشادی آئورت همراه نیست، لذا اصطلاح قدیمی "آنوریسم دیسکان" نباید استفاده شود.

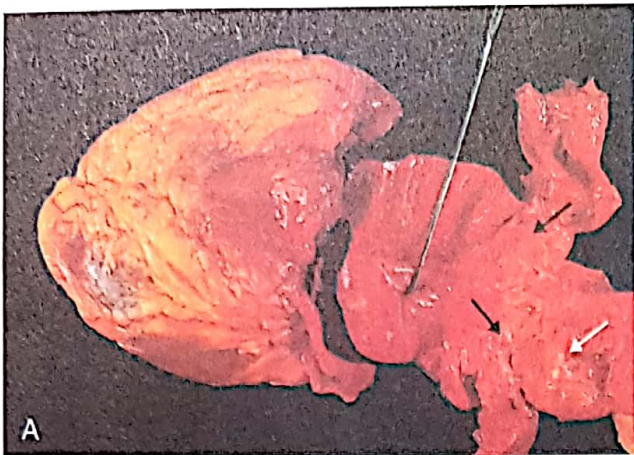
دیسکسیون آئورت به طور عمده در دو گروه سنی رخ می‌دهد: (۱) مردان ۴۰ تا ۶۰ ساله‌ای که دارای سابقه قبلی افزایش فشارخون هستند (بیش از ۹۰٪ موارد؛ و (۲) بیماران جوانتر با یک ناهنجاری بافت همبند که آئورت را متأثر می‌سازد (مثل سندرم مارفان). دیسکسیون می‌تواند به صورت ایاتروژنیک نیز (مثلاً به عنوان عارضه کانولاسیون سرخرگی، در طول کاتتریزاسیون تشخیصی یا بای‌پس قلبی - ریوی) ایجاد شود. به ندرت، به دلایل ناشناخته، دیسکسیون آئورت یا شاخه‌های دیگر شامل سرخرگ‌های کرونری، در زنان باردار روی می‌دهد. دیسکسیون در حضور آترواسکلروز شدید یا سایر علل اسکاردهنده مدیا احتمالاً به دلیل اینکه فیبروز مدیا از گسترش هماتوم دیسکان جلوگیری می‌کند، غیرمعمول است (شکل ۹-۲۰).



شکل ۹-۱۹. آنوریسم آئورت شکمی. A، نمای خارجی یک آنوریسم آئورت بزرگ پاره شده که با پیکان نشان داده شده است. B، نمای باز شده همراه با محل پارگی که با پرروب نشان داده شده است. دیواره آنوریسم واضحاً نازک بوده و مجرای آن با مقادیر فراوانی لخته بزرگ و لایه‌لایه، پر شده است.

خطر پارگی توسط اندازه سنجیده می‌شود. AAAهای با قطر ۴ سانتی‌متر یا کوچکتر تقریباً هیچ وقت پاره نمی‌شوند، در حالی که آنهایی که بین ۴ و ۵ سانتی‌متر هستند تا ۱٪ در سال پاره می‌گردند. خطر تا ۱۱٪ در سال برای AAAهای ۵ تا ۶ سانتی‌متر و ۲۵٪ در سال برای آنوریسم‌های با قطر بیشتر از ۶ سانتی‌متر، افزایش می‌یابد. بنابراین، آنوریسم‌های با قطر ۵ سانتی‌متر یا بیشتر، به وسیله جراحی با جایگذاری باز گرافت‌های مصنوعی توبولار یا نصب داخل مجرای گرافت‌های استنت (چارچوب‌های سیمی قابل انبساط که توسط cloth sleeve پوشیده شده‌اند) درمان می‌شوند. مداخله به موقع حیاتی است، زیرا میزان مرگ و میر برای روش‌های انتخابی در حدود ۵٪ است، در حالی که جراحی اورژانس پس از پارگی، مرگ و میری بیش از ۵۰٪ دارد.

تأکید این مطلب ارزشمند است که چون آترواسکلروز یک بیماری سیستمیک است، بیمار مبتلا به AAA به احتمال زیاد، در سایر بسترهای عروقی نیز آترواسکلروز داشته و به طور واضحی در معرض خطر بالایی برای IHD و سکته مغزی است.



شکل ۲۰-۹. دیسکسیون آئورت. A، آئورت باز شده با دیسکسیون پروگزیمال که از یک شکاف انتیمایی کوچک و مایل منشأ گرفته است (با پروپ نشان داده شده است) و با هماتوم داخل جدار همراه است. توجه کنید که شکاف انتیمایی در ناحیه‌ای که عمدتاً عاری از پلاک آترواسکلروزی است ایجاد شده است. ناحیه دیستال هماتوم داخل جدار (پیکان‌های سیاه) در لبه ناحیه وسیعی که آترواسکلروزه است (پیکان سفید) قرار دارد که پیشرفت دیسکسیون را متوقف کرده است. B، نمای بافت‌شناسی دیسکسیون و هماتوم داخل جدار (ستاره) را نشان می‌دهد. در این مقطع لایه‌های الاستیک آئورت سیاه هستند و خون قرمز می‌باشد و با روش Movat رنگ آمیزی شده است.

صعودی معمولاً در ۱۰ سانتی‌متری دریچه آئورت قرار دارد (شکل ۲۰-۹A را ببینید). این شکاف‌ها معمولاً عرضی یا مایل بوده و ۱ تا ۵ سانتی‌متر طول، همراه با لبه‌های تیز ولی ناهموار دارند. دیسکسیون می‌تواند به صورت رو به عقب (رتروگرید) به سمت قلب یا به سمت دیستال، گاه تا داخل سرخرگ‌های ایلیاک و فمورال، گسترش یابد و معمولاً بین یک سوم میانی و خارجی مدیا ایجاد می‌شود (شکل ۲۰-۹B).

پارگی خارجی خونریزی وسیعی ایجاد می‌کند یا اگر به داخل کیسه پریکارد پاره شود منجر به تامپوناد قلبی می‌شود. در بعضی موارد (خوش‌شانس)، هماتوم دیسکان دوباره وارد مجرای آئورت می‌شود و یک پارگی دیگر در انتیما در قسمت دیستال به همراه یک مجرای عروقی تازه در طول مدیا ایجاد می‌نماید (که "آئورت دومجریایی" نیز نامیده می‌شود). به مرور زمان، این مجاری کاذب دارای اندوتلیوم شده و دیسکسیون مزمن را ایجاد می‌کنند.

در اکثر موارد، پاتولوژی زمینه‌ای علی‌اختصاصی در دیواره آئورت وجود ندارد. شایع‌ترین ضایعه قابل مشاهده بافت‌شناسی موجود، دژنراسیون کیستیک مدیا می‌باشد که پیشتر توضیح داده شد؛ مشخصه آن از هم‌گسیختگی و نکروز لایه عضلانی صاف، قطعه قطعه شدن بافت الاستیک، و تجمع ECM غنی از پروتئوگلیکان بی‌شکل می‌باشد (شکل ۱۸-۹). التهاب به طور مشخص وجود ندارد. آسیب مدیای قابل تشخیص به نظر می‌رسد که نه شرط

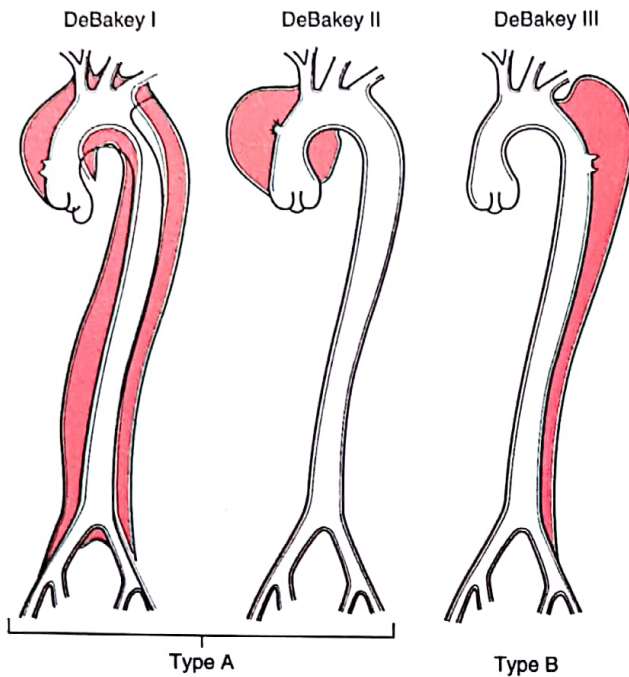
پاتوژنز

افزایش فشارخون، عامل خطر عمده دیسکسیون آئورت می‌باشد. در آئورت بیماران مبتلا به افزایش فشارخون تغییرات زیر دیده می‌شود: هیپرتروفی مدیای وازوآزوروم به همراه تغییرات دژنراتیو ECM و از دست رفتن متغیر سلول‌های عضلانی صاف مدیا که مطرح‌کننده کاهش جریان وازوآزوروم می‌باشد. سایر دیسکسیون‌ها اکثراً به نقایص توارثی یا اکتسابی بافت همبند مربوط می‌شوند که منجر به تولید ECM غیرطبیعی آئورت می‌گردند، به عنوان مثال، سندرم مارفان، سندرم اهلرز - دانلوس نوع IV و نقص متابولیسم مس.

عامل ایجادکننده شکاف انتیمایی و خونریزی داخل جدار متعاقب آن در اغلب موارد ناشناخته است. با این وجود، زمانی که شکاف رخ می‌دهد، جریان خون با فشار سیستمیک، مدیا را در امتداد صفحات لامینار شکاف می‌دهد. بر این اساس، درمان تهاجمی کاهنده فشارخون، ممکن است در محدود نمودن رشد دیسکسیون مؤثر باشد. در موارد نادر، تخریب وازا وازوروم‌های سوراخ‌کننده می‌تواند بدون ایجاد شکاف انتیما منجر به هماتوم داخل جدار گردد.

ریخت‌شناسی

در اکثریت موارد دیسکسیون شکاف انتیمایی نقطه شروع دیسکسیون را مشخص ساخته و به طور معمول در آئورت



شکل ۲۱-۹. طبقه‌بندی دیسکسیون. نوع A (پروگزیمال) آنورت صعودی را به صورت جزئی از دیسکسیون گسترده‌تر (De Bakey I) یا به تنهایی (De Bakey II) مبتلا می‌کند. نوع B (دیسفال یا De Bakey III) بعد از منشعب شدن عروق بزرگ آغاز می‌شود.

دیسکسیون‌های نوع B می‌توانند به صورت محافظه‌کارانه مدیریت شوند؛ این بیماران چه در صورت درمان جراحی و چه در صورت درمان با داروی ضد فشارخون به تنهایی میزان بقای ۷۵٪ دارند.

خلاصه

آنوریسم‌ها و دیسکسیون‌ها

- آنوریسم‌ها گشادشدگی مادرزادی یا اکتسابی رگ‌های خونی یا قلب هستند که تمام ضخامت دیواره را درگیر می‌کنند. عوارض به پارگی، ترومبوز، یا آمبولیزاسیون مربوط هستند.
- دیسکسیون‌ها زمانی رخ می‌دهند که خون وارد دیواره رگ شده و لایه‌های مختلف را جدا کند. عوارض ناشی از پارگی یا انسداد رگ‌های منشعب شونده از آنورت می‌باشند.
- آنوریسم‌ها و دیسکسیون‌ها از ضعف ساختاری دیواره رگ ناشی می‌شوند که به علت از دست رفتن سلول‌های عضلانی صاف یا ماتریکس خارج سلولی ناکافی می‌باشد، که می‌تواند پیامد ایسکمی، نقایص ژنتیکی، یا بازسازی مختل ماتریکس باشد.

لازم برای دیسکسیون است و نه ضمانت می‌کند که دیسکسیون قریب‌الوقوع و حتمی است. گاهی اوقات، دیسکسیون‌ها در زمینه دژنراسیون جزئی مدیا رخ می‌دهد، در حالی که تغییرات دژنراتیو واضح به وفور در اتوپسی افرادی که در زندگی هیچ تظاهر بالینی نداشتند، دیده می‌شود.

پیامدهای بالینی

تظاهرات بالینی دیسکسیون کاملاً به سطحی از آنورت که تحت تأثیر قرار گرفته، بستگی دارد و اغلب عوارض خطرناک همراه با درگیری آنورت پروگزیمال و قوس آن رخ می‌دهد. بنابراین، دیسکسیون آنورت به طور کلی به دو نوع دسته‌بندی می‌شود (شکل ۲۱-۹).

- ضایعات پروگزیمال: دیسکسیون نوع A، آنورت صعودی را، با یا بدون درگیری آنورت نزولی، درگیر می‌کند (انواع I و II رده‌بندی DeBakey).

- ضایعات دیستال، معمولاً بعد از سرخرگ ساب‌کلاوین شروع می‌شوند: دیسکسیون نوع B (DeBakey نوع III). نشانه‌های بالینی کلاسیک دیسکسیون آنورت عبارتند از: شروع ناگهانی احساس پارگی مشقت بار یا درد تیرکشنده که معمولاً در قسمت قدامی قفسه سینه شروع می‌شود، به پشت بین کتف‌ها انتشار یافته و همزمان با پیشرفت دیسکسیون به سمت پایین می‌رود. این درد شدید عملاً می‌تواند با درد انفارکتوس حاد میوکارد اشتباه گردد.

شایع‌ترین علت مرگ، پارگی دیسکسیون درون یکی از حفره‌های پریکارد، پلور یا پریتون می‌باشد. دیسکسیون رو به عقب به داخل ریشه آنورت نیز می‌تواند باعث پارگی کشنده دستگاه دریچه آنورت یا فشار بر سرخرگ‌های کرونر شود. تظاهرات شایع بالینی درگیری قلبی عبارتند از تامپوناد، نارسایی آنورت، و انفارکتوس میوکارد. سایر عوارض به گسترش دیسکسیون به سرخرگ‌های بزرگ گردن مربوط شده و سرخرگ‌های کلیوی، مزانتریک، یا ایلیاک، هر کدام ممکن است مسدود گردند. به طور مشابه، فشار بر سرخرگ‌های نخاعی می‌تواند باعث میلیت عرضی شود.

در دیسکسیون نوع A، تشخیص زودرس و استفاده از درمان ضد فشارخون شدید به همراه چین دادن جراحی پارگی انتیمای آنورت می‌تواند ۶۵٪ تا ۸۵٪ بیماران را نجات دهد. هر چند، میزان مرگ و میر در بیمارانی که با خونریزی یا علائم مربوط به ایسکمی دیستال تظاهر می‌کنند به ۷۰٪ می‌رسد، و میزان بقای کلی ۱۰ ساله تنها ۴۰٪ تا ۶۰٪ است. اغلب

واسکولیت‌ها

سیستمیک (فصل ۴) دیده می‌شود که با تولید آنتی‌بادی همراه است. ضایعات عروقی مشابه آنهایی هستند که در وضعیت آزمایشگاهی با واسطه مجموعه‌های ایمنی، مثل پدیدهٔ Arthus و بیماری سرم، یافت می‌شوند و در بسیاری موارد شامل آنتی‌بادی و کمپلمان قابل شناسایی هستند.

اغلب این نوع واسکولیت یک چالش تشخیصی محسوب می‌شود. به ندرت آنتی‌ژن اختصاصی مسؤول ایجاد کمپلکس ایمنی شناسایی می‌شود. اگرچه کمپلکس‌های ایمنی گاهی اوقات در خون به دست می‌آیند، ولی در اغلب موارد روشن نیست که کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی پاتوژن از گردش خون رسوب نموده یا در جای خود ایجاد شده‌اند. در حقیقت، در بسیاری از موارد مشکوک، حتی رسوبات آنتی‌ژن - آنتی‌بادی اندک هستند. شاید به این علت که کمپلکس‌های ایمنی در زنان بیوپسی تجزیه گردیده‌اند.

رسوب کمپلکس ایمنی در واسکولیت‌های زیر وجود دارد:

- واسکولیت همراه با افزایش حساسیت‌پذیری به داروها. در بعضی موارد داروها (مثل پنی‌سیلین) به عنوان هاپتن عمل کرده و به پروتئین‌های میزبان متصل می‌شوند؛ سایرین (مثل استرپتوکیناز) پروتئین بیگانه هستند. در هر دو مورد، آنتی‌بادی‌هایی که بر ضد پروتئین‌های خودی که به وسیلهٔ دارو تغییر یافته‌اند یا مولکول‌های بیگانه ایجاد شده‌اند، منجر به ایجاد مجموعه‌های ایمنی می‌گردند. تظاهرات بالینی می‌تواند خفیف و خودمحدودشونده، یا شدید و حتی کشنده باشد؛ ضایعات پوستی شایع‌ترین هستند. شناسایی افزایش حساسیت‌پذیری به داروها به عنوان علت واسکولیت همیشه اهمیت دارد، زیرا قطع داروی مسبب، معمولاً باعث بهبود می‌گردد.
- واسکولیت‌های ثانویه به عفونت‌ها. آنتی‌بادی بر علیه اجزای میکروب می‌تواند باعث ایجاد مجموعه‌های ایمنی شود که در گردش بوده و در ضایعات عروقی رسوب می‌کنند. تا ۳۰٪ بیماران مبتلا به پلی‌آرتریت گرهی (مطلب زیر را ببینید) واسکولیت به مجموعه‌های ایمنی متشکل از آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B (HBsAg) و آنتی‌بادی بر ضد HBsAg مربوط می‌شود.

آنتی‌بادی‌های سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل. بسیاری از بیماران مبتلا به واسکولیت دارای آنتی‌بادی‌های در گردشی می‌باشند که با آنتی‌ژن‌های سیتوپلاسم نوتروفیل‌ها واکنش نشان داده و آنتی‌بادی‌های سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل (ANCA) نامیده می‌شوند. ANCAها شامل گروه ناهمگونی از اتوانتی‌بادی‌ها هستند که مستقیماً بر ضد اجزاء (عمدتاً

واسکولیت یک واژه کلی برای التهاب دیواره رگ است. تظاهرات بالینی ممکن گوناگون هستند، ولی به طور عمده به بستر عروقی ویژه‌ای که تحت تأثیر قرار گرفته بستگی دارند. در کنار یافته‌هایی که به بافت(های) درگیر قابل ارجاع هستند، معمولاً نشانه‌ها و علائم التهاب سیستمیک، مثل تب، میالژی، آرترالژی، و احساس ناخوشی نیز وجود دارند.

گرچه اشکال مختلفی از واسکولیت تمایل به درگیری عروقی نسبتاً بزرگ (مثل سرخرگ‌های عضلانی با اندازه بزرگ یا متوسط) دارند، ولی اکثر آ رگ‌های کوچک را تحت تأثیر قرار می‌دهند (سرخرگچه‌ها، مویرگ‌ها، و سیاهرگچه‌ها). حدود ۲۰ نوع واسکولیت اولیه شناسایی شده‌اند و طبقه‌بندی آنها براساس اندازه رگ، نقش کمپلکس ایمنی، حضور اتوانتی‌بادی‌های اختصاصی، ایجاد گرانولوم، گرایش بافتی، و سایر معیارهای کمتر توضیح داده شده انجام می‌گیرد (شکل ۲۲-۹). همان طور که خواهیم دید، هم‌پوشانی پاتولوژیک و بالینی قابل توجهی بین این اختلالات وجود دارد.

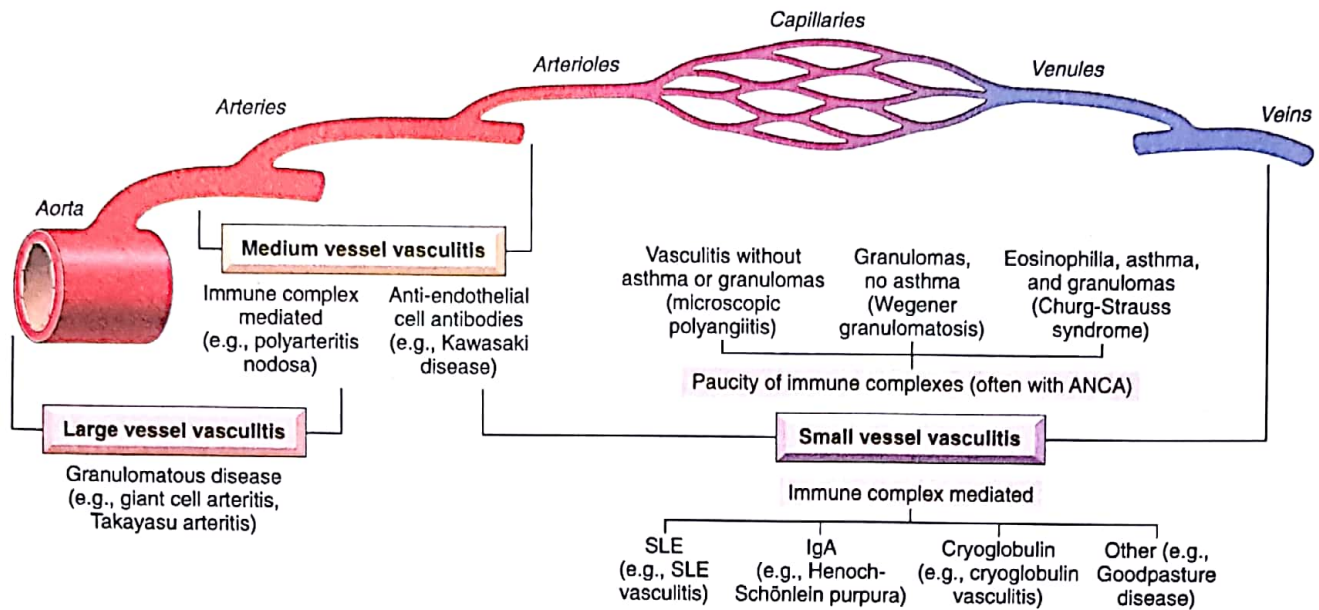
دو مکانیسم آسیب‌شناسی بسیار متداول واسکولیت، التهاب با واسطهٔ ایمنی و تهاجم مستقیم پاتوژن عفونی به دیواره‌های رگ می‌باشد. عفونت‌ها می‌توانند به طور غیرمستقیم نیز واسکولیت با واسطه ایمنی ایجاد نمایند (به عنوان نمونه به واسطهٔ ایجاد کمپلکس‌های ایمنی یا تحریک به ایجاد واکنش متقاطع). در هر بیمار، تمایز بین مکانیسم‌های عفونی و ایمونولوژیک بسیار ضروری است، زیرا درمان سرکوب ایمنی برای واسکولیت‌های با واسطهٔ ایمنی مناسب است ولی می‌تواند واسکولیت‌های عفونی را بدتر کند. آسیب شیمیایی و فیزیکی، نظیر پرتوتابی، صدمة مکانیکی و سموم نیز می‌توانند باعث واسکولیت شوند.

واسکولیت‌های غیر عفونی

مکانیسم‌های ایمونولوژیک اصلی زمینه‌ای واسکولیت‌های غیر عفونی عبارتند از:

- رسوب مجموعه‌های ایمنی
- آنتی‌بادی‌های سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل
- آنتی‌بادی‌های ضد سلول اندوتلیال
- سلول‌های T خودواکنشگر

واسکولیت ناشی از مجموعه‌های ایمنی. این شکل از واسکولیت در اختلالات ایمونولوژیک مثل لوپوس اریتماتوی



شکل ۲۲-۹. محل‌های عروقی در واسکولیت‌های شایع‌تر و علت فرضی آنها. به هم‌پوشانی قابل توجه در توزیع توجه کنید. ANCA: آنتی‌بادی سیتوپلاسمی ضد نوتروفیلی؛ SLE: لوپوس اریتماتوی سیستمیک.

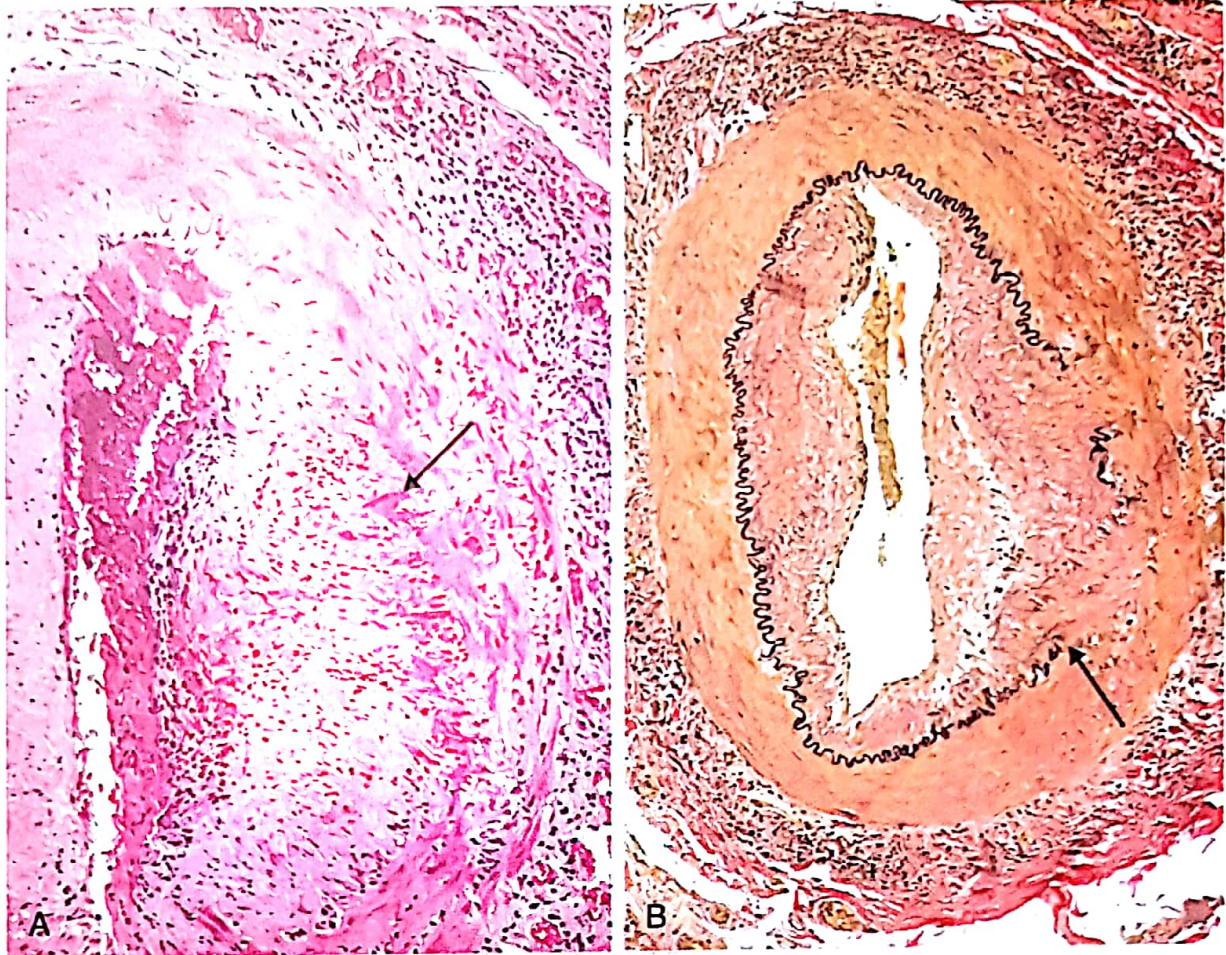
ممکن است منجر به آسیب سلول اندوتلیال شود. در حالی که بیشتر اهداف آنتی‌ژنی ANCAها داخل سلولی هستند (و بنابراین نباید انتظار داشت که در دسترس آنتی‌بادی‌های موجود در گردش خون باشند)، ولی اکنون روشن شده است که آنتی‌ژن‌های ANCA (مخصوصاً PR3) ممکن است به مقدار کم در غشا پلاسمایی بروز یابند یا در لکوسیت‌های فعال و آپوپتوتیک، به سطح سلول منتقل شوند.

یک سازوکار قابل قبول واسکولیت ANCA به شرح زیر می‌باشد:

- داروها یا آنتی‌ژن‌های میکروبی واکنشگر متقاطع باعث القای تشکیل ANCA می‌شوند؛ به طور جایگزین (مسیر دیگر) بیان در سطح لکوسیت یا رهاسازی PR3 و MPO (در زمینه عفونت) ایجاد ANCA را در میزبان حساس تحریک می‌نماید.
- عفونت متعاقب، تماس با اندوتوکسین، یا محرک‌های التهابی باعث القا تولید سایتوکاین‌هایی از قبیل TNF می‌گردد. که منجر به افزایش بروز PR3 و MPO بر روی سطح نوتروفیل‌ها و سایر انواع سلولی می‌گردد.
- ANCAها به این سلول‌های فعال شده به وسیله سایتوکاین‌ها متصل شده، باعث القای فعالیت بیشتر در نوتروفیل‌ها می‌گردند.
- نوتروفیل‌های فعال شده به وسیله ANCA با رها کردن محتویات گرانول خود و گونه‌های واکنش‌دهنده اکسیژن،

آنزیم‌ها) گرانول‌های اولیه نوتروفیل‌ها، لیزوزوم‌های مونوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال عمل می‌کنند. ANCAها نشانگرهای تشخیصی بسیار مفیدی هستند؛ تیتراژ آنها به طور کلی شدت بالینی را انعکاس داده، و افزایش تیتراژ آنها بعد از دوره‌هایی از خاموشی پیشگوی عود مجدد بیماری است. گرچه تعدادی از ANCAها توضیح داده شده‌اند، دو نوع آنها مهم‌ترین هستند:

- آنتی‌پروتئیناز ۳ (PR3-ANCA)، که قبلاً c-ANCA نامیده می‌شد، PR3 حاوی یک گرانول آزرورفیل است که با پپتیدهای میکروبی متعددی همسانی دارد، و احتمالاً تولید PR3-ANCA را توجیه می‌کند. PR3-ANCAها با گرانولوماتوز و گتر همراهی دارند (مطلب زیرین را ببینید).
- آنتی‌میلوپراکسیداز (MPO-ANCA)، که قبلاً P-ANCA نامیده می‌شد. MPO حاوی یک گرانول لیزوزومی است که در تولید ریشه آزاد اکسیژن درگیر می‌باشد (فصل ۲). MPO-ANCAها توسط عوامل درمانی بسیاری القا می‌شوند، به خصوص پروپیل تیواوراسیل. MPO-ANCAها با پلی‌آنژیت میکروسکوپی و سندروم چرچ اشتراوس همراهی دارند (جلوتر را ببینید). همراهی نزدیک بین تیتراژ ANCA و فعالیت بیماری، مطرح‌کننده نقش پاتوژنیک این آنتی‌بادی‌ها می‌باشد. قابل توجه اینکه، ANCAها می‌توانند مستقیماً نوتروفیل‌ها را فعال کرده، رها کردن گونه‌های واکنش‌دهنده اکسیژن و آنزیم‌های پروتئولیتیک را تحریک نمایند. در بستر عروقی، این مسئله



شکل ۲۳-۹. آرتریت گیجگاهی (سلول غول‌پیکر). A. رنگ آمیزی H&E سرخرگ تمپورال، سلول‌های غول‌پیکر را نزدیک لایه داخلی الاستیک تخریب شده (یکان) همراه با التهاب مدیا و ادواتیس نشان می‌دهد. B. رنگ آمیزی بافت الاستیک نشان‌دهنده انهدام موضعی لایه الاستیک داخلی (یکان) بوده و همراه اسکار و تضعیف مدیا می‌باشد. H&E، هماتوکسیلین-اُئوزین.

که به خوبی شناخته شده‌اند، و تأکید می‌شود که هم‌پوشانی اساسی بین انواع مختلف آنها وجود دارد. به علاوه، باید به خاطر داشت که هر بیمار لزوماً مجموعه کلاسیکی از علائم که امکان تشخیص اختصاصی را فراهم نماید، ندارد.

آرتریت سلول غول‌پیکر (تمپورال)

آرتریت سلول غول‌پیکر (تمپورال) شایع‌ترین نوع واسکولیت‌ها بین افراد مسن در کشورهای پیشرفته است. التهاب مزمن و به صورت نمادین گرانولوماتوی سرخرگ‌های با اندازه بزرگ تا کوچک، به خصوص سرخرگ‌های سر- به ویژه سرخرگ‌های تمپورال را شامل می‌شود. سرخرگ‌های مهره‌ای و افتالمیک و نیز آئورت (آئورتیت سلول غول‌پیکر) نیز ممکن است درگیر شوند. به

باعث آسیب سلول‌های اندوتلیال می‌گردند.

اتوانتی‌بادی‌های ANCA به طور مستقیم علیه اجزای سلولی هستند و کمپلکس‌های ایمنی در حال گردش ایجاد نمی‌کنند. ضایعات عروقی به طور معمول شامل آنتی‌بادی و کمپلمان قابل اثبات نمی‌باشند؛ بنابراین، واسکولیت‌های به واسطه ANCA اغلب به عنوان "ایمنی ناچیز"^(۱) تعریف می‌شوند. جالب توجه اینکه، ANCAهایی که به طور مستقیم بر علیه سایر اجزاء غیر از PR3 و MPO هستند گاهی اوقات در بیماران مبتلا به اختلالات التهابی غیرواسکولیتی دیده می‌شود (به عنوان مثال، بیماری التهابی روده، کلانژیت اسکروزان و آرتریت روماتوئید).

آنتی‌بادی‌های ضد سلول اندوتلیال. آنتی‌بادی‌های ضد سلول‌های اندوتلیال مستعدکننده واسکولیت‌های معینی مثل بیماری کاوازاکی می‌باشند (بعداً بحث می‌شود).

مطلب بعدی مروری بر چند نمونه از واسکولیت‌هایی است

1- Pauci-immune

در هنگام لمس دردناک است. نشانه‌های چشمی (که با درگیری سرخرگ افتالمیک همراهی دارند) به صورت کاملاً ناگهانی در نزدیک به ۵۰٪ بیماران ظاهر می‌گردند و از دوبینی تا از دست‌دادن کامل بینایی متغیر می‌باشند. تشخیص وابسته به بیوپسی و تأیید بافت‌شناختی است، اما به دلیل اینکه درگیری در آرتریت تمپورال قطعه‌ای است، یک بیوپسی منفی برای رد تشخیص کافی نیست. درمان با کورتیکواستروئید یا ضد TNF درمان‌های مؤثری هستند.

آرتریت تاکایاسو

آرتریت تاکایاسو یک واسکولیت گرانولوماتوی سرخرگ‌های متوسط و بزرگ است که اساساً با اختلالات بینایی و کاهش واضح نبض‌ها در اندام فوقانی (که از این رو بیماری بدون نبض نامیده می‌شود) مشخص می‌شود. این اختلال با ضخیم‌شدگی فیبروی تمام جداری آئورت - به ویژه قوس آئورت و عروق بزرگ - به همراه باریک‌شدگی شدید مجرای داخلی شاخه‌های بزرگ مشخص می‌شود (شکل ۲۴-۹). ضایعات آئورت بسیاری از خصوصیات بالینی و بافت‌شناسی آرتریت سلول غول‌آسا را به اشتراک می‌گذارند. در واقع، افتراق بین این دو آرتریت به طور گسترده‌ای براساس سن بیمار داده می‌شود؛ کسانی که بیش از ۵۰ سال سن دارند آرتریت سلول غول‌آسا و افراد جوانتر از ۵۰ سال مبتلا به آرتریت تاکایاسو در نظر گرفته می‌شوند. اگرچه به صورت سستی همراهی آن با نژاد ژاپنی و هاپلوتیپ‌های خاص HLA در نظر گرفته می‌شود، اما آرتریت تاکایاسو یک توزیع جهانی دارد. یک علت خودایمنی محتمل است.

ریخت‌شناسی

آرتریت تاکایاسو به طور کلاسیک، قوس آئورت و رگ‌های قوس را درگیر می‌کند؛ یک سوم موارد نیز باقیمانده آئورت و شاخه‌های آن را تحت تأثیر قرار می‌دهند. گاهی اوقات، درگیری ریشه آئورت باعث گشادشدن و نارسایی دریچه آئورت می‌گردد. در ۵۰٪ بیماران سرخرگ‌های ریوی مبتلا هستند و سرخرگ‌های کلیوی و کرونری نیز می‌توانند تحت تأثیر قرار بگیرند. منشأ عروق بزرگ می‌توانند به طور واضحی دچار تنگی شده یا حتی مسدود شوند (شکل ۲۴A,B-۹). این تنگی موجب ضعیف‌شدن نبض‌های اندام فوقانی و نبض کاروتید می‌شود. از نظر بافت‌شناختی (شکل ۲۴C-۹)، تغییرات از یک انفیلتراسیون تک‌هسته‌ای ادوانتیس به همراه احاطه‌شدگی اطراف عروقی عروق تغذیه‌کننده رگی (وازاووروم) تا التهاب تک‌هسته‌ای شدید تمام جداری مدیا، تا التهاب

علت اینکه درگیری سرخرگ افتالمیک می‌تواند منجر به نابینایی ناگهانی و دائمی گردد، افراد مبتلا باید سریعاً تشخیص داده شده و درمان شوند.

پاتوژنز

بیشتر مدارک مطرح‌کننده نقش پاسخ ایمنی سلولی با واسطه سلول T به آنتی‌ژن‌های ناشناخته جدار رگ هستند. سائتوکاین‌های پیش‌التهابی (به خصوص TNF) و آنتی‌بادی‌های ضد سلول اندوتلیال نیز شرکت می‌کنند. پاسخ التهابی گرانولوماتو به همراه هاپلوتیپ‌های خاص MHC کلاس II و پاسخ درمانی بسیار خوب به استروئیدها، همه از مواردی هستند که از منشأ ایمنی این بیماری حمایت می‌کنند. تمایل فوق‌العاده به سرخرگ تمپورال توجیه نشده باقی مانده است، گرچه یک فرضیه این است که رگ‌ها در مناطق مختلف بدن از یک زائده متمایز ایجاد شده و بنابراین ممکن است، آنتی‌ژن‌های منحصر به فردی را بیان کنند.

ریخت‌شناسی

در آرتریت سلول غول‌پیکر تغییرات پاتولوژیک در طول رگ‌های مبتلا به صورت تکه‌تکه وجود دارند. قطعات درگیری سرخرگی دچار ضخیم‌شدگی گرهی انتیما (و گاهی ترومبوز) می‌شوند که باعث کاهش قطر مجرای داخلی شده و ایسکمی دیستال ایجاد می‌کند. در ضایعات کلاسیک، التهاب گرانولوماتو در نیمه داخلی مدیا بر روی لایه الاستیک داخلی وجود دارد؛ ارتشاحی از لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها به همراه سلول‌های غول‌پیکر چند هسته‌ای و قطعه‌قطعه شدن لایه الاستیک داخلی دیده می‌شود (شکل ۲۳-۹). در ۲۵٪ موارد، گرانولوم‌ها و سلول‌های غول‌پیکر وجود ندارند، و تنها یک پان‌آرتریت غیراختصاصی با ارتشاح مخلوط التهاب حاد و مزمن وجود دارد. بهبودی به وسیله فیبروز مدیا و ادونتیس و ضخیم‌شدگی انتیما مشخص می‌شود. به طور شاخص، ضایعات در مراحل متفاوت ایجاد در همان سرخرگ دیده می‌شوند.

ویژگی‌های بالینی آرتریت سلول غول‌آسا

آرتریت تمپورال پیش از ۵۰ سالگی به ندرت دیده می‌شود. علائم و نشانه‌ها ممکن است مبهم و عمومی - تب، ضعف و از دست‌دادن وزن - یا به صورت درد صورت یا سردرد باشد، درد اغلب در طول مسیر سرخرگ تمپورال سطحی شدیدتر بوده که

ویژگی‌های بالینی آنورتیت تاکایاسو

در مراحل ابتدایی سیر بالینی، علایم و نشانه‌ها معمولاً غیراختصاصی بوده و شامل خستگی، از دست‌دادن وزن و تب می‌باشد. با پیشرفت بیماری، علایم و نشانه‌های عروقی ظاهر شده و نمای بالینی غالب می‌گردند. اینها شامل فشارخون پایین‌تر و نبض‌های ضعیف‌تر در اندام فوقانی، اختلالات عصبی، و اختلالات بینایی شامل نقایص بینایی، خونریزی شبکیه و نابینایی کامل می‌باشد. درگیری بخش‌های انتهایی‌تر آنورت می‌تواند به لنگیدن متناوب پاها منجر شده و درگیری سرخرگ ریوی می‌تواند باعث هیپرتانسیون ریوی گردد. باریک‌شدن سوراخ ورودی سرخرگ کرونری ممکن است باعث انفارکتوس میوکارد و درگیری سرخرگ‌های کلیوی منجر به افزایش فشارخون سیستمیک در نیمی از بیماران گردد. سیر بیماری متغیر است. در برخی افراد پیشرفت سریعی دارد، در حالی که در سایرین بعد از ۱ تا ۲ سال، خاموشی روی می‌دهد. در مورد دوم بقای طولانی اگرچه همراه با نقایص بینایی یا نورولوژیک امکان‌پذیر است.

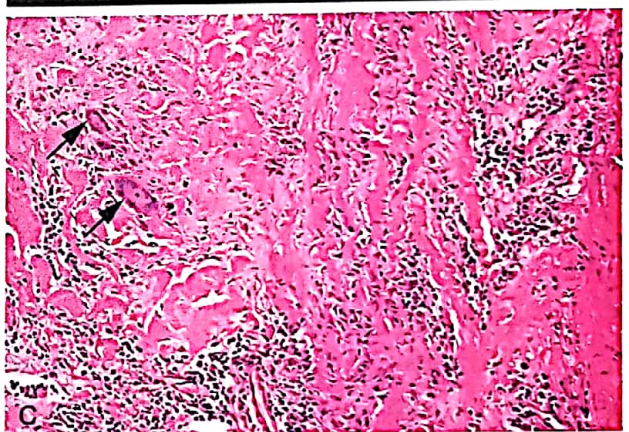
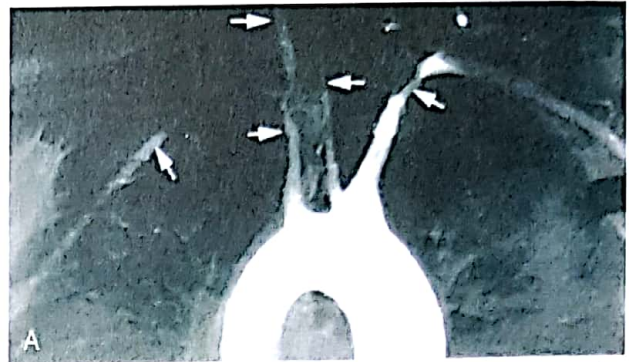
پلی‌آرتریت گرهی

پلی‌آرتریت گرهی (PAN) واسکولیت سیستمیک سرخرگ‌های عضلانی متوسط یا کوچک می‌باشد که به طور کلاسیک عروق کلیوی و احشایی را درگیر می‌کند. اما گردش ریوی دست‌نخورده می‌ماند. هیچ ارتباطی با ANCAها وجود ندارد، ولی بیماران عفونت هپاتیت B مزمن دارند، که منجر به ایجاد کمپلکس‌های ایمنی شامل آنتی‌ژن‌های هپاتیت B می‌شود که در رگ‌های گرفتار رسوب می‌کنند. علت بیماری در بیماران ناشناخته باقی مانده است.

ریخت‌شناسی

نوع کلاسیک PAN با التهاب نکروزان قطعه‌ای و تمام جدار (ترانس‌مورال) سرخرگ‌های با اندازه کوچک تا متوسط، اغلب با ترومبوز سوار شده بر آن مشخص می‌شود. پراکندگی ضایعات به ترتیب شیوع عبارتند از: کلیه‌ها، قلب، کبد و دستگاه گوارش. ضایعات معمولاً تنها یک ناحیه از محیط رگ را درگیر نموده و بیشتر تمایل دارند که در نقاط انشعاب و دوشاخه‌شدن رگ‌ها ایجاد گردند. نارسایی در خون‌رسانی باعث ایجاد زخم، انفارکت، آتروفی ایسکمیک یا خون‌ریزی در نواحی که از این رگ‌ها خون‌گیری دارند، می‌شود. فرایند التهابی باعث ضعیف‌شدن دیواره سرخرگ‌ها و ایجاد آنوریسم و پارگی می‌گردد.

در طی مرحله حاد، التهاب تمام جدار سرخرگ همراه



شکل ۲۴-۹. آرتریت تاکایاسو. A. آنژیوگرام قوس آنورت که کاهش جریان ماده کنتراست را به عروق بزرگ و تنگ‌شدگی سرخرگ‌های براکیوسفالیک، کاروتید و ساب‌کلاوین (پیکان‌ها) را نشان می‌دهد. B. نمای ظاهری دو مقطع عرضی از سرخرگ کاروتید راست در اتوپسی بیمار شکل A نشان داده‌شده، که ضخیم‌شدگی واضح انتیما به همراه کاهش قطر مجرای باقیمانده را مشخص می‌سازد. دایره‌های سفید به دیواره رگ اصلی مربوط بوده؛ مرکز داخلی بافت قهوه‌ای مایل به زرد منطقه هیپرپلازی انتیما می‌باشد. C. نمای بافت‌شناختی آرتریت تاکایاسوی فعال، که نشانگر تخریب و فیبروز مدیای سرخرگی به وسیله ارتشاح التهابی تک‌سلولی همراه با سلولهای غول‌پیکر می‌باشد.

گرانولومایی، که با سلول‌های غول‌پیکر و نکروز تکه‌ای مدیا مشخص می‌شود، متغیر است. التهاب با ضخیم‌شدگی نامنظم دیواره رگ، هیپرپلازی انتیما، و فیبروز ادوانتیس همراه است.

در ۹۰٪ موارد گردد.

بیماری کاوازاکی

بیماری کاوازاکی، یک بیماری تب‌دار، حاد و معمولاً خودمحدود دوران شیرخوارگی و طفولیت است (۸۰٪ مبتلایان سن کمتر از چهار سال دارند) که با آرتریت درگیرکننده رگ‌های بزرگ تا متوسط همراه است. اساس اهمیت بالینی این بیماری درگیری سرخرگ‌های کرونر می‌باشد. آرتریت کرونری می‌تواند باعث ایجاد آنوریسم گردد که در اثر پارگی یا ترومبوز، منجر به انفارکتوس میوکارد می‌شود. این بیماری در ابتدا در ژاپن توصیف شد ولی در حال حاضر در ایالات متحده و سایر کشورها نیز گزارش می‌شود.

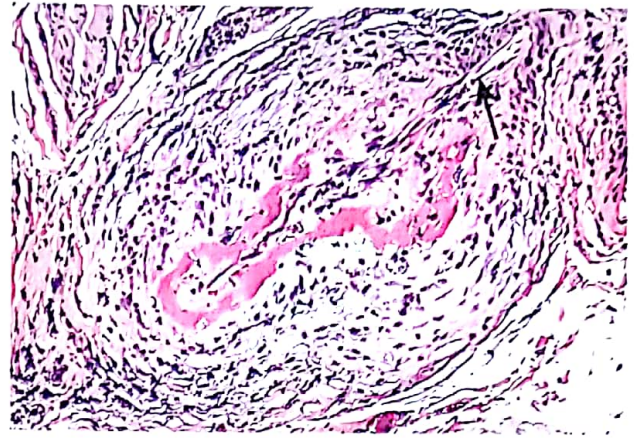
در افراد مستعد از نظر ژنتیکی، عوامل عفونی بسیاری (اغلب ویروسی) به عنوان آغازگر بیماری فرض شده‌اند. واسکولیت ممکن است در نتیجه پاسخ افزایش حساسیت تأخیری به آنتی‌ژن ناشناخته عروقی یا واکنشگر متقاطع ایجاد گردد. تولید سایتوکاین‌های بعدی و فعالیت سلول‌های B پلی‌کلونال منجر به تشکیل اتوانتی‌بادی‌هایی علیه سلول‌های اندوتلیال و ماهیچه صاف می‌شود که واسکولیت را شروع می‌نمایند.

ریخت‌شناسی

واسکولیت شبیه آنچه که در پلی‌آرتریت گرهی دیده می‌شود است. ارتشاح التهابی تمام جداری متراکمی وجود دارد، گرچه به طور معمول نکروز فیبرینوئید در بیماری کاوازاکی کمتر از پلی‌آرتریت گرهی وجود دارد. اگرچه واسکولیت حاد به طور خودبخود یا در پاسخ به درمان فروکش می‌کند، اما تشکیل آنوریسم به علت آسیب دیواره می‌تواند به طور ناگهانی رخ دهد. همانند سایر علل آرتریت، ضایعات بهبود یافته ممکن است ضخیم‌شدگی انتیمایی مسدودکننده ایجاد نمایند. تغییرات پاتولوژیک خارج دستگاه قلبی - عروقی به ندرت قابل توجه می‌باشد.

ویژگی‌های بالینی بیماری کاوازاکی

بیماری کاوازاکی به طور معمول با قرمزی و تاول دهان و ملتحمه، ادم دست‌ها و پاها، قرمزی کف دست‌ها و پاها، راش‌های دارای پوسته‌ریزی و بزرگی غدد لنفاوی گردن بروز می‌کند (از این رو نام دیگر آن، سندرم جلدی - مخاطی - گره لنفی است). در حدود ۲۰٪ از بیماران درمان نشده، عوارض قلبی - عروقی ایجاد می‌گردد که از آرتریت بدون علامت سرخرگ‌های کرونری، اکتازی سرخرگ کرونری تا ایجاد

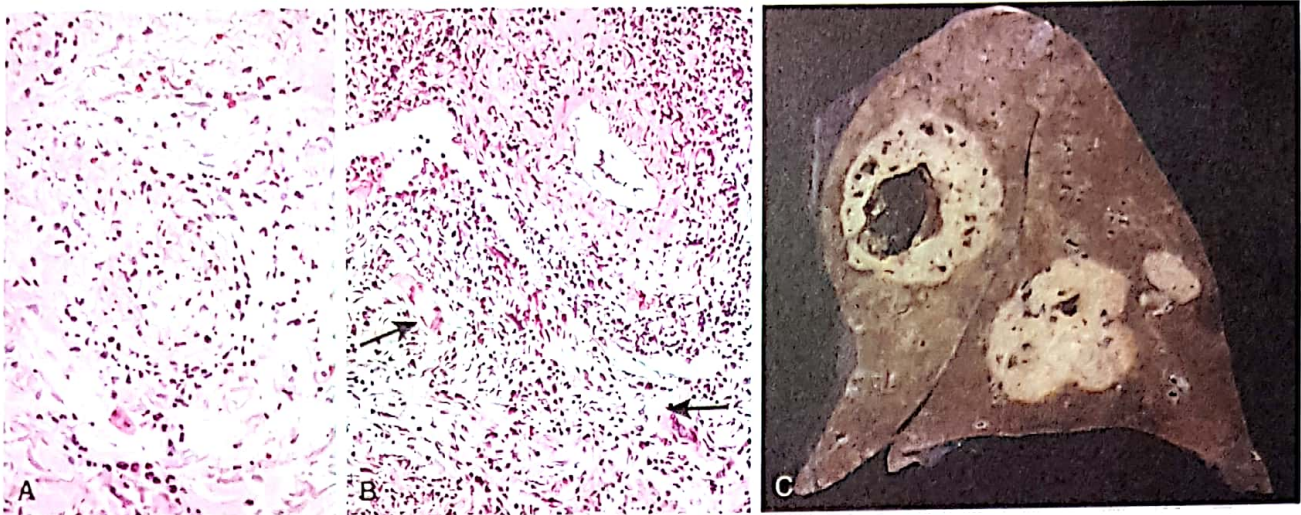


شکل ۲۵-۹. پلی‌آرتریت ندوزا، همراه با نکروز فیبرینوئید قطعه قطعه و انسداد ترومبوتیک یک شریان کوچک. به بخشی از دیواره رگ (در بالا و راست، پیکان) که درگیر نشده، دقت کنید.

با ارتشاح مخلوط نوتروفیل‌ها و سلول‌های تک‌هسته‌ای دیده می‌شود که به طور شایع با نکروز فیبرینوئید و ترومبوز داخل مجرای همراه است (شکل ۲۵-۹). در ضایعات قدیمی‌تر ضخیم‌شدگی فیبروی دیواره رگ که به ادوانتیس گسترش می‌یابد دیده می‌شود. مشخصه اختصاصی PAN آن است که تمامی مراحل فعالیت بیماری (از مراحل اولیه تا انتهایی) همزمان در رگ‌های مختلف یا حتی در داخل یک رگ مشاهده شود که مطرح‌کننده تحریکات پاتولوژیک راجعه و مداوم می‌باشد.

ویژگی‌های بالینی PAN

اگرچه PAN بیماری بالغین جوان است ولی می‌تواند در تمام سنین رخ دهد. سیر بیماری ممکن است از حاد تا مزمن متغیر باشد ولی به طور شایع اپیزودیک است و با دوره‌های طولانی بدون علامت همراه می‌باشد. تظاهرات سیستمیک - بی‌حالی، تب و کاهش وزن - غیراختصاصی بوده، و از آنجا که درگیری‌های عروقی بسیار پراکنده هستند، علایم و شکایات بالینی PAN ممکن است متغیر و گیج‌کننده باشد. تظاهر "کلاسیک" می‌تواند شامل برخی از موارد زیر باشد: تشدید سریع فشارخون مربوط به درگیری سرخرگ کلیوی؛ درد شکمی و مدفوع خونی به علت ضایعات عروقی دستگاه گوارش؛ دردهای عضلانی منتشر؛ و نوریت محیطی، که اغلب اعصاب حرکتی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. درگیری کلیوی اغلب بارز بوده و علت اصلی مرگ و میر در این بیماران است، PAN درمان نشده به طور معمول کشنده است؛ هر چند، سرکوب ایمنی می‌تواند باعث پسرفت یا بهبودی



شکل ۲۶-۹. انواع واسکولیت رگ‌های کوچک همراه با ANCA. A، پلی‌آنژیت میکروسکوپی (واسکولیت لوکوسیتوکلاستیک) همراه با قطعه قطعه شدن نوتروفیل‌ها در دیواره رگ ضخیم شده. B و C، گرانولوماتوز و گتر. B، واسکولیت یک سرخرگ کوچک با التهاب گرانولوماتوز مجاور که دارای سلول‌های غول‌آسا می‌باشد (پیکان‌ها). C، نمای ظاهری ریه بیماری با گرانولوماتوز و گتر، به ضایعات بزرگ ندولر همراه با تشکیل حفره دقت کنید.

مطرح شده است. این واکنش‌ها می‌تواند منجر به رسوب مجموعه ایمنی یا شروع پاسخ‌های ایمنی ثانویه (مثلاً ایجاد ANCAها) شود که باعث بیماری می‌شوند. در واقع، اکثر موارد با MPO-ANCA همراهند. فراخوانی و فعالیت نوتروفیل‌ها در بسترهای عروقی مبتلا احتمالاً مسؤول تظاهرات بیماری می‌باشد.

آنوريسم‌های بزرگ سرخرگ کرونری (به قطر ۷-۸ میلی‌متر) با پارگی یا ترومبوز، انفارکتوس میوکارد یا مرگ ناگهانی متغیر است. با درمان ایمونوگلوبولین داخل سیاهرگی و آسپیرین، میزان بیماری سرخرگ کرونری علامتدار به حدود ۴٪ کاهش یافته است.

پلی‌آنژیت میکروسکوپی

پلی‌آنژیت میکروسکوپی یک واسکولیت نکروزان است که عموماً آرتربول‌های کوچک، مویرگ‌ها و ونول‌ها را متأثر می‌سازد. این بیماری، واسکولیت افزایش حساسیتی یا واسکولیت لوکوسیتوکلاستیک نیز نامیده می‌شود. برخلاف پلی‌آرتریت گرهی، در یک بیمار تمامی ضایعات پلی‌آنژیت میکروسکوپی در یک مرحله از پیشرفت قرار دارند. این بیماری می‌تواند پوست، غشاهای مخاطی، ریه‌ها، مغز، قلب، دستگاه گوارش، کلیه و عضلات را درگیر نماید، گلوپروپولونفریت نکروزان (در ۹۰٪ بیماران) و التهاب مویرگ‌های ریه نسبتاً شایع است. آنژیت میکروسکوپی می‌تواند به عنوان تظاهر تعدادی از اختلالات ایمنی دیگر، از جمله پورپورای هنوخ - شوئن‌لاین، کرایوگلوبولینمی مختلط اساسی یا واسکولیت همراه با اختلالات بافت همبند پدیدار شود. در بعضی موارد، پاسخ آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌ها مثل داروها (به عنوان مثال، پنی‌سیلین)، میکروارگانيسم‌ها (مانند استرپتوکوک)، پروتئین‌های هتروپولوگ یا پروتئین‌های تومور،

ریخت‌شناسی

پلی‌آنژیت میکروسکوپی با نکروز فیبرینوئید قطعه‌ای مدیا همراه با ضایعات فوکل نکروزان تمام جداري مشخص می‌گردد؛ التهاب گرانولوماتوز وجود ندارد. این ضایعات مشابه پلی‌آرتریت گرهی می‌باشند ولی سرخرگ‌های با اندازه متوسط و بزرگ درگیر نمی‌شوند، بنابراین انفارکت‌های ماکروسکوپی غیرشایع هستند. در بعضی مناطق (به صورت معمول سیاهرگ‌چه‌های بعد از مویرگ‌ها) فقط نوتروفیل‌های ارتشاح یافته که اغلب قطعه قطعه شده‌اند دیده می‌شوند و منجر به کاربرد واژه واسکولیت لوکوسیتوکلاستیک می‌شود (شکل ۲۶A-۹). اگرچه اجزای ایمونوگلوبولین‌ها و کمپلمان می‌توانند در ضایعات اولیه پوستی یافت شوند، ولی بیشتر ضایعات دارای 'ایمنی اندک' هستند (یعنی، اصلاً آنتی‌بادی دیده نمی‌شود یا کم است).

ضایعات کلیوی از یک نکرور کانونی خفیف در گلومرول همراه با ترومبوز مجزای لوپ‌های مویرگی گلومرولی (گلومرولونفریت نکرورزان کانونی و سگمنتال) تا ضایعات گلومرولی پیشرفته‌تر با نکرور منتشر و پرولیفراسیون سلولی پارتيال جهت تشکیل هلال‌های اپی‌تلیالی (گلومرولونفریت هلالی) وجود دارند (فصل ۱۳).

ویژگی‌های بالینی گرانولوماتوز و گنر

بیمار معمول یک مرد ۴۰ ساله است، گرچه زنان و گروه‌های سنی دیگر نیز می‌توانند مبتلا شوند. تظاهرات کلاسیک، شامل پنومونیت دوطرفه به همراه ضایعات حفره‌ای و ندولار (۹۵٪)، سینوزیت مزمن (۹۰٪)، زخم‌های مخاطی نازوفارنکس (۷۵٪) و شواهدی از بیماری کلیوی (۸۰٪) می‌باشد. بیماران مبتلا به درگیری کلیوی خفیف ممکن است تنها هماچوری و پروتئینوری پاسخگو به درمان را نشان دهند، در حالی که بیماری شدیدتر می‌تواند پیشگویی کننده نارسایی کلیوی سریعاً پیش‌رونده باشد. راش، دردهای عضلانی، درگیری مفاصل، نوریت و تب نیز می‌توانند رخ دهند. در صورت عدم درمان، ۸۰٪ بیماران در عرض ۱ سال از بین می‌روند. درمان با استروئیدها، سیکلوفسفامید، مهارکننده‌های TNF و آنتی‌بادی‌های ضد سلول B (ریتوکسیماب) این تابلو را به طور قابل توجهی بهبود بخشیده‌اند. اغلب بیماران مبتلا به گرانولوماتوز و گنر در حال حاضر نجات یافته، ولی برای عودهایی که می‌توانند نهایتاً منجر به نارسایی کلیه شوند، در خطر بالایی قرار دارند.

سندرم چرچ اشتراوس

سندرم چرچ اشتراوس^(۱) (که آنژییت و گرانولوماتوز آلرژیک نیز نامیده می‌شود) واسکولیت نکرورزان رگ‌های کوچک است که به طور کلاسیک با آسم، رینیت آلرژیک، ارتشاح ریوی، ائوزینوفیلی محیطی، گرانولوم‌های نکرورزان خارج عروقی، و ارتشاح قابل توجه رگ‌ها و بافت‌های دور عروقی توسط ائوزینوفیل‌ها همراه است. این بیماری یک اختلال نادر بوده و یک نفر را در یک میلیون جمعیت گرفتار می‌کند. درگیری پوستی (با پورپورای قابل لمس)، خونریزی گوارشی، و بیماری کلیوی (عمدتاً گلومرولواسکلروز فوکال سگمنتال) به طور عمده وجود دارند. سیتوتوکسیسیتی که توسط ارتشاحات ائوزینوفیلی میوکارد تولید می‌شود اغلب منجر به کاردیومیوپاتی می‌گردد؛ درگیری قلبی در ۶۰٪ بیماران دیده شده و علت اصلی ناتوانی و

ویژگی‌های بالینی پلی آنژییت میکروسکوپی بسته به بستر عروقی درگیر، نماهای بالینی اصلی عبارتند از: هموپتیزی، هماچوری، پروتئینوری، درد یا خونریزی شکمی، درد یا خستگی عضلانی و پورپورای جلدی قابل لمس. به استثنای افرادی که به طور گسترده‌ای دچار درگیری کلیوی یا مغزی شده‌اند، سرکوب ایمنی و برطرف شدن عامل مهاجم بهبودی پایدار را القا می‌کنند.

گرانولوماتوز و گنر

گرانولوماتوز و گنر یک واسکولیت نکرورزان است که با تریاد اختصاصی زیر مشخص می‌گردد:

- گرانولوم‌های ریه و یا دستگاه تنفس فوقانی (گوش، بینی، سینوس‌ها، گلو)
- واسکولیت رگ‌های با اندازه کوچک تا متوسط (مثل مویرگ‌ها، ونول‌ها، آرتریول‌ها و سرخرگ‌ها) با ارجحیت در ریه‌ها و راه‌های هوایی فوقانی
- گلومرولونفریت

اشکال «محدود» بیماری می‌تواند محدود به دستگاه تنفس باشد. بالعکس، شکل بیماری گسترده می‌تواند چشم‌ها، پوست و سایر ارگان‌ها به ویژه قلب را درگیر کند؛ این وضعیت از نظر بالینی، شبیه PAN به علاوه درگیری ریوی می‌باشد. گرانولوماتوز و گنر احتمالاً به صورت پاسخ افزایش حساسیت با واسطه سلول علیه آنتی‌ژن‌های عفونی یا محیطی استنشاق شده آغاز می‌شود. PR3-ANCA در تقریباً ۹۵٪ موارد مثبت شده و احتمالاً آسیب بافتی متعاقب را باعث می‌شود؛ نشانگر مفیدی نیز برای فعالیت بیماری است. به دنبال درمان سرکوب کننده ایمنی، سطح ANCA شدیداً افت پیدا کرده، در حالی که تیتراهای بالا رونده مطرح کننده عود می‌باشد.

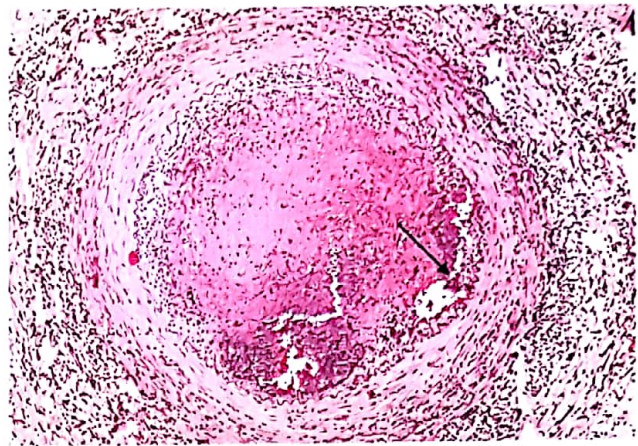
ریخت شناسی

ضایعات راه هوایی فوقانی از سینوزیت گرانولومایی تا ضایعات زخمی بینی، کام یا حلق متفاوت است؛ یافته‌های ریوی نیز از ارتشاح پارانشیمی منتشر تا ندول‌های گرانولوماتوز متفاوت می‌باشد. واسکولیت نکرورزان گرانولوماتوز چندکانونی به همراه تکثیر فیبروبلاستی اطراف وجود دارد (شکل B، ۲۶-۹). گرانولوم‌های متعدد می‌توانند به یکدیگر ملحق شده تا ندول‌های قابل مشاهده در رادیولوژی را به همراه کاویتاسیون مرکزی ایجاد کنند (شکل B، ۲۶-۹). تخریب رگ‌ها می‌تواند منجر به خونریزی و هموپتیزی گردد. ضایعات نهایتاً ممکن است دچار فیروز پیش‌رونده و سازمان‌یابی پیشرفت شوند.

1- Churg-Strauss syndrome

ریخت‌شناسی

در ترومبواثریت انسدادی واسکولیت حاد و مزمن قطعه‌ای سرخرگ‌های متوسط و کوچک با حدود واضح، به طور غالب در اندام‌ها وجود دارد. در مراحل اولیه، ارتشاح التهابی مختلط با ترومبوز مجرا همراه بوده؛ آبسه‌های ریزی، که گاهی توسط التهاب گرانولوماتو احاطه شده‌اند نیز ممکن است تشخیص داده شود (شکل ۲۷-۹). التهاب اغلب به درون سیاهرگ‌ها و اعصاب مجاور گسترده می‌شود (ویژگی‌ای که در سایر اشکال واسکولیت نادر است). به مرور، زمان ترومبوز ممکن است دستخوش سازمان‌یابی و تشکیل مجدد مجرا گردد و عاقبت سرخرگ و ساختارهای مجاور در داخل بافت فیبرو احاطه می‌شوند.



شکل ۲۷-۹. ترومبواثریت انسدادی (بیماری برگر). مجرا به وسیله ترومبوز حاوی آبسه (پیکان) مسدود شده است و دیوارهٔ رگ با لوکوسیت‌ها انفیلتره شده است.

ویژگی‌های بالینی بیماری برگر

تظاهرات اولیه شامل پدیده رینود ناشی از سرما، در دست‌ها، و درد پاشنه پا، که با ورزش القا می‌گردد (لنگیدن پاشنه)، و فلبیت ندولر سطحی (التهاب سیاهرگی) می‌باشد. نارسایی عروقی در بیماری برگر اغلب با درد شدید، حتی در حالت استراحت همراه می‌باشد که بی‌شک به درگیری عصبی مربوط می‌گردد. زخم‌شدگی مزمن اندام‌ها ممکن است ظاهر شده، در طول زمان پیشرفت کند و (گاهی به طور ناگهانی) گانگرن آشکار به وجود آید. اجتناب از مصرف سیگار در مراحل اولیهٔ بیماری، اغلب به میزان قابل توجهی باعث رهایی از حملات بعدی می‌شود؛ هر چند، پس از تثبیت‌شدن، ضایعات عروقی به ترک سیگار پاسخ نمی‌دهند.

واسکولیت همراه با سایر بیماری‌های غیر عفونی

واسکولیت مشابه آنثریت افزایش حساسیتی یا PAN کلاسیک می‌تواند با سایر اختلالات نظیر بدخیمی‌ها و اختلالات ایمونولوژیک مثل آرتریت روماتوئید، لوپوس اریتماتوزی سیستمیک، سندرم آنتی‌بادی آنتی‌فسفولیپید و پورپورای هنوخ - شوئن لاین، همراه باشد. واسکولیت روماتوئیدی می‌تواند در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید شدید و طول کشیده رخ دهد و می‌تواند از نظر بالینی آنورتیت بارز ایجاد کند ولی به طور معمول رگ‌های با اندازهٔ کوچک و متوسط را درگیر نموده و منجر به انفارکت احشایی می‌گردد. ارتباط واسکولیت با اختلالات خاص ممکن است اهمیت درمانی داشته باشد. به عنوان نمونه، گرچه بیماری کمپلکس ایمنی کلاسیک واسکولیت لوپوس و سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید می‌تواند از نظر ریخت‌شناسی مشابه باشند، ولی در مورد اول درمان ضد التهابی و در مورد

مرگ محسوب می‌گردد.

سندرم چرچ اشتراوس ممکن است از "پاسخ بیش از حد" به برخی محرک‌های آلرژیک بی‌ضرر طبیعی ایجاد شود. MPO-ANCAها در اقلیت موارد موجود بوده، بیانگر آن است که اختلال از نظر آسیب‌شناختی هتروژن می‌باشد. ضایعات عروقی از ضایعات پلی‌آرتریت گرهی یا پلی‌آنثریت میکروسکوپی به دلیل وجود گرانولوم‌ها و ائوزینوفیل‌ها متفاوت است.

ترومبواثریت انسدادی (بیماری برگر)

ترومبواثریت انسدادی (بیماری برگر) بیماری مشخصی است که اغلب به نارسایی عروقی شدید و گانگرن اندام‌ها منجر می‌شود. این بیماری با التهاب کانونی حاد و مزمن سرخرگ‌های با اندازهٔ کوچک و متوسط، به خصوص سرخرگ‌های تیپا و رادیال و گاهی با گسترش ثانویه به سیاهرگ‌ها و اعصاب مجاور مشخص می‌گردد. بیماری برگر تقریباً منحصراً در سیگاری‌های قهار رخ می‌دهد و معمولاً قبل از ۳۵ سالگی شروع می‌شود. علت بیماری ناشناخته است. اثر سمی مستقیم بر سلول‌های اندوتلیال به وسیلهٔ بعضی از مشتقات تنباکو مورد شک است؛ دیگر اینکه، یک ترکیب واکنشی در تنباکو ممکن است اجزای دیواره رگ را تغییر داده و باعث القای پاسخ ایمنی شود. در واقع، بیشتر بیماران مبتلا به برگر نسبت به عصارهٔ تنباکو افزایش حساسیت نشان می‌دهند. شیوع بیشتر بیماری در نژادهای خاص (اسرائیلی، شبه قاره هند، ژاپن) و همراهی با هاپلوتیپ‌های خاص HLA، دخالت عامل ژنتیک در این بیماری را نشان می‌دهد.

می‌شود ولی گاهی بینی، لاله‌های گوش یا لب‌ها را نیز گرفتار می‌کند. جریان خون محدود شده باعث ایجاد رنگ‌پریدگی یا سیانوز حمله‌ای شده؛ به صورت مشخص، انگشتان درگیر دچار تغییر رنگ "قرمز، سفید و آبی" به ترتیب از پروگزیمال‌ترین تا دیستال‌ترین قسمت می‌شود. پدیده رینود ممکن است یک بیماری اولیه یا ثانویه به حالات مختلف باشد.

پدیده رینود اولیه (قبلاً بیماری رینود نامیده می‌شد) بیانگر پاسخ وازوموتور موضعی و مرکزی اغراق شده به سرما یا عواطف می‌باشد. میزان شیوع آن در کل جمعیت ۳ تا ۵ درصد بوده و غالباً در زنان جوان دیده می‌شود. تغییرات ساختاری در جدار سرخرگ‌ها وجود ندارد مگر در مراحل پایانی سیر بیماری که ضخیم‌شدگی انتیما ممکن است در این مراحل دیده شود. سیر بیماری معمولاً خوش‌خیم بوده ولی در موارد مزمن آتروفی پوست، بافت‌های زیرجلدی و عضلات ممکن است رخ دهد. زخم‌شدگی و گانگرن ایسکمیک نادر است.

پدیده رینود ثانویه به ناکفایتی عروقی ثانویه به بیماری سرخرگ‌ها مربوط می‌شود که به دلیل مواردی شامل SLE، اسکلوئودرمی، بیماری برگری یا حتی آترواسکلروزیس (قسمت بعدی را ببینید) ایجاد می‌شود. در واقع، از آنجا که پدیده رینود می‌تواند اولین تظاهر وضعیت‌های فوق باشد، هر بیمار مبتلا به پدیده رینود باید برای این علل ثانویه مورد ارزیابی قرار گیرد.

وازواسپاسم رگ میوکارد

انقباض بیش از حد سرخرگ‌ها یا سرخرگچه‌ها ممکن است باعث ایسکمی شده، و وازواسپاسم پایدار می‌تواند حتی منجر به انفارکت بافتی گردد. علاوه بر بیش‌فعالی ذاتی سلول‌های عضلانی صاف مدیا، که پیشتر برای بیماری رینود اولیه توضیح داده شد، سطوح بالای مدیاتورهای منقبض‌کننده عروق می‌توانند انقباض عروقی طولانی ایجاد کنند. چنین عواملی می‌توانند درونی (مثل رهاسازی اپی‌نفرین به وسیله فتوکروموسیتوم) یا بیرونی (کوکائین یا فنیل‌افرین) باشند. افزایش هورمون تیروئید به وسیله افزایش حساسیت رگ‌ها به کاته‌کولامین‌های در گردش باعث اثر مشابهی می‌شود، در حالی که اتوآنتی‌بادی‌ها و سلول‌های T در اسکلوئودرمی (فصل ۴) می‌توانند باعث ناپایداری عروقی و وازواسپاسم گردند. در برخی افراد مستعد، استرس فیزیولوژیک شدید و رهاسدن کاته‌کولامین‌ها می‌تواند منجر به وازواسپاسم پاتولوژیک شود.

وقتی وازواسپاسم بستر سرخرگ یا سرخرگچه‌های قلبی (که رینود قلبی نامیده می‌شود) به مدت کافی رخ دهد (۲۰ تا ۳۰ دقیقه)، انفارکتوس میوکارد رخ می‌دهد. افزایش سطح کاته‌کول‌ها

دومی درمان ضد انعقادی مورد نیاز می‌باشد.

واسکولیت عفونی

آرتريت موضعی می‌تواند به واسطه تهاجم مستقیم سرخرگ‌ها توسط عوامل عفونی، به طور معمول باکتری یا قارچ، به ویژه آسپرژیلوس و گونه‌های موکورا ایجاد شود. تهاجم عروقی می‌تواند قسمتی از یک عفونت بافتی گسترده‌تر (مثل پنومونی باکتریایی یا مجاورت با آبسه) یا - با شیوع کمتر - در پی گسترش خونی باکتری‌ها در موارد سپتی‌سمی یا آمبولی در اندوکاردیت عفونی باشند.

عفونت‌های عروقی می‌توانند باعث ضعف دیواره عروقی شده و در نتیجه آنورسم مایکوتیک رخ می‌دهد (مطالب قبلی را ببینید) یا باعث القای ترومبوز و انفارکت گردند. در نتیجه، التهاب عروق در مننژیت باکتریایی می‌تواند منجر به ترومبوز و انفارکت شده و در نهایت عفونت ساب‌آراکنوئید به درون پارانشیم مغزی گسترش می‌یابد.

خلاصه

واسکولیت

- واسکولیت به عنوان التهاب دیواره رگ‌ها تعریف می‌شود؛ و اغلب با تظاهرات سیستمیک (شامل تب، بی‌حالی، میالژی و آرترالژی) و اختلال عضو که وابسته به طرح درگیری عروقی است، همراه می‌باشد.
- واسکولیت می‌تواند ناشی از عفونت باشد ولی معمولاً منشأ ایمونولوژیک از قبیل رسوب کمپلکس ایمنی، آنتی‌بادی‌های ضد نوتروفیل (ANCAها) یا آنتی‌بادی‌های ضد سلول اندوتلیال دارد.
- اشکال متفاوت واسکولیت، به صورت اختصاصی عروق با قطر و محل خاص را درگیر می‌نمایند (شکل ۲۲-۹ را ببینید).

اختلالات بیش‌فعالی رگ خونی

اختلالات متعددی توسط انقباض عروقی نامناسب یا تشدید شده عروق خونی مشخص می‌شوند.

پدیده رینود

پدیده رینود به واسطه انقباض عروقی شدید سرخرگ‌ها و سرخرگچه‌های اندام‌ها، به خصوص انگشتان دست و پا ایجاد

شایع آمبولی ایجاد می کنند. (فصل ۳).

واریکوزیته های سایر مناطق

گشادشدگی وریدی در دو محل دیگر نیز رخ می دهند که شایان ذکر است.

- واریس های مری. سیروز کبدی (و به صورت نادرتر، انسداد سیاهرگ پورت یا ترومبوز سیاهرگ کبدی) باعث هیپرتانسیون پورت می شود (فصل ۱۵). هیپرتانسیون پورت شانت های پورتوسیستمیک را باز کرده و منجر به افزایش جریان خون در سیاهرگ های محل اتصال معده و مری (واریس های مری)، رکتوم (هموروئید) و سیاهرگ های جدار شکم در اطراف ناف (کاپوت مدوزا) می گردد. واریس های مری اهمیت بیشتری دارند، از آنجا که پارگی آنها می تواند به خونریزی شدید (و حتی کشنده) گوارشی فوقانی منجر گردد.
- هموروئیدها از اتساع واریسی شبکه سیاهرگی در پیوستگاه آنورکتال ایجاد می گردند که از احتقان عروقی لگنی طول کشیده در نتیجه حاملگی یا زورزدن حین اجابت مزاج ناشی می شوند. هموروئیدها منبعی برای خونریزی هستند و مستعد ترومبوز و زخم شدگی دردناک می باشند.

ترومبوفلیت و فلبوترومبوز

ترومبوز سیاهرگ های عمقی پا مسؤول بیش از ۹۰٪ علل ترومبوفلیت و فلبوترومبوز هستند. این دو واژه جهت بیان ترومبوز و التهاب سیاهرگی استفاده می شوند. شبکه سیاهرگی اطراف پروستات در مردان و شبکه سیاهرگی لگنی در زنان و سیاهرگ های بزرگ جمجمه و سینوس های سخت شامه ای (مخصوصاً در صورت وجود عفونت یا التهاب) از مکان های دیگر ترومبوزهای وریدی هستند. عفونت های صفاقی، شامل پریتونیت، آپاندیسیت، سالپنژیت و آبسه های لگنی، همچنین شرایط خاص همراه با وضعیت بیش انقباضی (مثلاً پلی سیمی ورا) (فصل ۱۱) می توانند به ترومبوز ورید پورت منجر شوند.

در ترومبوز سیاهرگ های عمقی (DVT) پاها، بی حرکتی طولانی مدت که منجر به استاز وریدی می شود مهم ترین عامل خطر محسوب می شود. این اتفاق می تواند با استراحت طولانی در بستر یا حتی نشستن در طول سفرهای هوایی یا اتومبیل رخ دهد. وضعیت بعد از عمل جراحی عامل خطر مستقلی برای DVT است، همانند نارسایی احتقانی قلب،

نیز ضربان قلب و انقباض میوکارد را افزایش داده، باعث تشدید ایسکمی ناشی از وازواسپاسم می گردد. نتیجه ممکن است مرگ ناگهانی قلبی (احتمالاً به دلیل آریتمی کشنده) یا کاردیومیوپاتی دیلاته ایسکمیک - که کاردیومیوپاتی Takotsubo نامیده می شود، باشد (سندرم قلب شکسته) نیز نامیده می شود، زیرا با شدت احساسات همراهی دارد). یافته های بافت شناسی در موارد حاد ممکن است شامل نواحی میکروسکوپی نکروز که با هیپرکنتراکسیون میوسیت مشخص می شود (نکروز باند انقباضی) (فصل ۱۰) باشد؛ در موارد تحت حاد و مزمن، کانون های میکروسکوپی بافت گرانولاسیون و یا اسکار ممکن است وجود داشته باشد.

سیاهرگ ها و لنفاتیک ها

سیاهرگ های واریسی و فلبوترومبوزها/ ترومبوفلیت ها در مجموع حداقل ۹۰٪ بیماری های بالینی سیاهرگی را شامل می شوند.

سیاهرگ های واریسی اندام ها

سیاهرگ های واریسی^(۱)، سیاهرگ های پیچ و تابدار^(۲) و به طور غیرطبیعی گشاد هستند که توسط فشار افزایش یافته طول کشیده داخل مجرای و به واسطه تضعیف بافت حمایت کننده دیواره عروقی ایجاد می شوند. سیاهرگ های سطحی در قسمت های تحتانی و فوقانی ساق مکان های غالب درگیری است. تا ۲۰٪ مردان و ۱/۳ زنان دچار سیاهرگ های واریسی در اندام تحتانی می شوند. چاقی باعث افزایش خطر شده، بروز بالاتر در زنان احتمالاً بازتابی از افزایش فشار سیاهرگی در اندام تحتانی است که به وسیله فشار بر ورید اجوف تحتانی به علت رحم باردار در طی حاملگی ایجاد می شود. همچنین تمایل خانوادگی در جهت واریس سازی زودرس نیز وجود دارد.

ویژگی های بالینی وریدهای واریسی

اتساع واریسی باعث نارسایی دریچه های سیاهرگی شده و به استاز، احتقان، خیز، درد و ترومبوز اندام تحتانی منجر می شود. ناتوان کننده ترین عارضه شامل خیز مداوم اندام و تغییرات ایسکمیک ثانویه پوست است که عبارتند از درماتیت استازی و زخم شدگی ها. مورد دوم می تواند به علت ترمیم دشوار و عفونت زخم ها به زخم های واریسی مزمن بیانجامد. به هر حال، آمبولی از این سیاهرگ های سطحی بسیار نادر است در حالی که ترومبوز سیاهرگ های عمقی معمولاً به طور

تحتانی را مسدود نمایند. انسداد سیاهرگ اجوف تحتانی باعث خیز شدید اندام تحتانی، اتساع سیاهرگ‌های جانبی (کولترال) سطحی قسمت تحتانی شکم شده و - زمانی که سیاهرگ‌های کلیوی درگیر شوند - پروتئینوری شدید ایجاد می‌شود.

لنفانژیت و خیز لنفاوی

اختلالات اولیه عروق لنفاوی به شدت ناشایع هستند. درگیری ثانویه رگ‌های لنفاتیک، همراه با التهاب، عفونت یا بدخیمی، بسیار شایع‌ترند.

لنفانژیت التهاب حادی است که توسط عفونت‌های باکتریایی رگ‌های لنفاوی (در فصل ۲ بحث شد)، ایجاد می‌گردد. از نظر بالینی، لنفانژیت با خطوط قرمز زیر جلدی و دردناکی که معمولاً همراه با بزرگ‌شدگی دردناک غدد لنفاوی تخلیه‌کننده است (لنفادنیت حاد) مشخص می‌شود. در صورتی که غدد لنفاوی از بلوک نمودن گسترش باکتری ناتوان شوند، تخلیه باکتری‌ها به داخل دستگاه سیاهرگی می‌تواند آغازگر باکتری می‌سپتیسمی باشد.

لنفادم اولیه ممکن است به عنوان یک نقص مادرزادی منفرد (لنفادم مادرزادی ساده) یا به عنوان بیماری میلروی خانوادگی^(۱) (لنفادم مادرزادی ارثی - خانوادگی) رخ دهد که به دلیل آژنزی یا هیپوپلازی رگ‌های لنفاوی می‌باشد. لنفادم ثانویه یا انسدادی تجمع مایع بینابینی به دلیل انسداد رگ‌های لنفاوی طبیعی می‌باشد. این انسداد می‌تواند ناشی از اختلالات یا شرایط متعددی باشد:

- تومورهایی که باعث درگیری مجاری لنفاوی یا گره‌های لنفاوی ناحیه‌ای می‌گردند.
- اقدامات جراحی همراه با خارج‌ساختن گره‌های لنفاوی ناحیه‌ای (مانند برداشتن گره‌های لنفاوی آگزیلاری در ماستکتومی رادیکال).
- فیبروز پس از پرتوتابی
- فیلاریازیس
- ترومبوز و اسکار به دنبال التهاب صرفنظر از علت ایجادکننده، لنفادم باعث افزایش فشار هیدروستاتیک در رگ‌های لنفاوی بعد از انسداد شده که باعث خیز می‌گردد. ادم مزمن منجر به رسوب ECM و فیبروز شده، اندوراسیون قهوه‌ای یا نمای پوست پرتقالی^(۲) پوست مبتلا ایجاد می‌کند. در نهایت، به دلیل مختل شدن خون‌رسانی مناسب، زخم ایجاد می‌گردد. تجمعات شیری رنگ لنف در

حاملگی، استفاده از ضد بارداری‌های خوراکی، و چاقی. نقایص ارثی در عوامل انعقادی (فصل ۳) اغلب افراد مبتلا را مستعد ایجاد ترومبوفلیت می‌کند. ترومبوزهای سیاهرگی ممکن است ناشی از آزادشدن عوامل پیش‌انعقادی توسط تومورهای بدخیم باشد (فصل ۵). حالت بیش‌انعقادی موجود، می‌تواند با ترومبوزهای سیاهرگی محوشونده در بسترهای عروقی متفاوت در زمان‌های متفاوت ظاهر کند، و باعث حالتی که ترومبوفلیت مهاجریا سندرم تروسو نامیده می‌شود، گردد.

ترومبوز در پاها علائم و نشانه‌های قابل اعتماد مختصری ایجاد می‌کند یا بدون علامت و نشانه خواهد بود. زمانی که وجود داشته باشند، تظاهرات شامل خیز دیستال، سیانوز، اتساع وریدهای سطحی، گرمی، تندرns، قرمزی، تورم و درد می‌باشند. در بعضی از موارد، درد می‌تواند به دنبال فشارآوردن روی سیاهرگ‌های درگیر، فشردن عضلات ساق یا دورسی‌فلکسیون با فشار پا (علامت هومان) ایجاد شود. هر چند، علائم اغلب وجود ندارند، به خصوص در بیماران بستری، و فقدان این یافته‌ها، تشخیص DVT را رد نمی‌کند.

آمبولی ریوی، عارضه بالینی جدی و شایع DVT می‌باشد (فصل ۳)، که به دلیل قطعه‌قطعه شدن یا کنده‌شدن ترومبوزهای وریدی ایجاد می‌شود. در بسیاری موارد، اولین تظاهر ترومبوفلیت، آمبولی ریوی می‌باشد. سرنوشت این بیماران براساس اندازه و تعداد آمبولی از بهبودی بدون علامت تا مرگ متغیر است.

سندرم‌های سیاهرگ اجوف فوقانی و تحتانی

سندرم سیاهرگ اجوف فوقانی، به طور معمول، به واسطهٔ ثروپلاسماهایی که سیاهرگ اجوف فوقانی را تحت فشار قرار می‌دهند یا به آن دست‌اندازی می‌نمایند، ایجاد می‌شود، مثلاً کارسینوم برونکوژنیک یا لنفوم مدیاستن. انسداد ایجاد شده باعث مجموعهٔ بالینی مشخصی می‌گردد که عبارت است از اتساع آشکار سیاهرگ‌های سر، گردن و بازوها همراه با سیانوز. عروق ریوی نیز می‌توانند تحت فشار قرار گرفته، و موجب زجر تنفسی گردند.

سندرم سیاهرگ اجوف تحتانی می‌تواند به وسیلهٔ ثروپلاسماهایی که سیاهرگ اجوف تحتانی را تحت فشار قرار می‌دهند یا به آن نفوذ می‌کنند، یا به دنبال گسترش رو به بالای یک لخته از سیاهرگ کبدی، کلیوی یا اندام تحتانی ایجاد شود. ثروپلاسماهای مشخصی - به ویژه کارسینوم سلول کبدی و کارسینوم سلول کلیوی - برای رشد در داخل مجاری سیاهرگ‌ها تمایل زیادی دارند و ممکن است در نهایت سیاهرگ اجوف

1- familial Milroy disease

2- Peau d'orange

جدول ۴-۹. تقسیم بندی تومورها و وضعیت های شبه توموری عروق

نئوپلاسم های خوش خیم و وضعیت های اکتسابی و تکاملی

همانژیوم

همانژیوم مویرگی

همانژیوم غاری

گرانولوم پیوژنیک

لنفانژیوم

لنفانژیوم ساده (مویرگی)

لنفانژیوم غاری (هیگروم کیستیک)

تومور گلوموس

اتساعات رگی

خال شعله ای (Nevus flammeus)

تلائنکتازی عنکبوتی (عنکبوت سرخرگی)

تلائنکتازی همورازیک ارثی (بیماری اوسلر - وبر - رندو)

پرولیفراسیون های عروقی واکنشی

آنژیوماتوز باسیلی

نئوپلاسم های با درجه متوسط

سارکوم کاپوزی

همانژیواندوتلیوم

نئوپلاسم های بدخیم

آنژیوسارکوم

تومورهای خوش خیم و وضعیت های شبه توموری

اکتازی های عروقی

اکتازی یک واژه کلی برای هرگونه اتساع موضعی یک ساختار است، در حالی که تلانژکتازی به عنوان اتساع دائمی رگ های کوچک از قبل موجود (مویرگ ها، وریدچه ها و سرخرگچه ها، معمولاً در پوست یا غشاهای مخاطی) توصیف می شود که ضایعه قرمز موضعی و کوچک را ایجاد می کند. این ضایعات می توانند مادرزادی یا اکتسابی باشند و نئوپلاسم های واقعی نمی باشند.

- خال شعله ای^(۱). (ماه گرفتگی)، شایع ترین شکل اتساع عروقی است و به صورت یک ضایعه مسطح صورتی روشن تا بنفش تیره در سر و گردن متشکل از رگ های متسع می باشد. اغلب در نهایت به صورت خودبه خود پسرفت می کند.

فضاهای مختلف باعث ایجاد آسیت شیلوس (شکم)، شیلوتوراکس و شیلوپریکارد می گردد که اینها به دنبال پارگی لنفاتیک های متسع و مسدود شده به واسطه توده های توموری ارتشاحی رخ می دهند.

تومورها

تومورهای عروق خونی و لنفاوی شامل همانژیوم های شایع خوش خیم، نئوپلاسم هایی که به طور موضعی پیشرونده اند ولی به طور ناشایع متاستاز می دهند و آنژیوسارکوم های با بدخیمی بالا، که نسبتاً نادر هستند، می باشند (جدول ۴-۹). تومورهای اولیه عروق بزرگ (آئورت، سرخرگ ریوی و سیاهرگ اجوف) بسیار نادر بوده و اغلب سارکوم ها می باشند. مالفورمسیون های مادرزادی و تکاملی و تکثیرهای واکنشی غیرنئوپلاستیک عروقی (نظیر آنژیوماتوز باسیلی) نیز می توانند به صورت ضایعات شبه تومور تظاهر یابند.

نئوپلاسم های عروقی می توانند از اندوتلیوم (مثل همانژیوم، لنفانژیوم، آنژیوسارکوم) یا از سلول های حمایت کننده و یا احاطه کننده عروق خونی (مثل تومور گلوموس) ناشی شوند. اگرچه همانژیوم خوش خیم معمولاً به درستی از یک آنژیوسارکوم با درجه بالای آناپلازی قابل تشخیص است، تشخیص خط متمایزکننده خوش خیم از بدخیم در برخی موارد دشوار است. معیارهای سرانگشتی معمول شامل موارد زیر می باشند:

- تومورهای خوش خیم معمولاً مجاری عروقی مشخصی ایجاد می کنند که با سلول های خونی یا لنف پر شده اند و به وسیله سلول های اندوتلیالی به ظاهر طبیعی تک لایه ای، فرش شده اند.
 - تومورهای بدخیم پرسلول تر بوده، آتیپی سیتولوژیک دارند. پرولیفراتیو هستند، و معمولاً عروق به خوبی سازمان یافته ای را به وجود نمی آورند. منشأ اندوتلیال تکثیرهای نئوپلاستیک که مجرای رگی مشخصی ایجاد نمی کنند، معمولاً با کمک تایید ایمونوهیستوشیمی با واسطه نشانگرهای اختصاصی سلول های اندوتلیال از قبیل CD31 و عامل فون ویلبراند، اثبات می گردد.
- از آنجا که تومورهای عروقی تومورهای سلول های اندوتلیال تنظیم نشده هستند، احتمال کنترل رشد آنها، به وسیله عواملی که شکل گیری عروق خونی را مهار می کنند (عوامل ضد آنژیوژنز) در حال بررسی است.

که همانژیوم‌ها به صورت معمول ضایعات محدودی بوده که اغلب در سر و گردن رخ می‌دهند؛ ممکن است گاهی وسیع‌تر بوده (آنژیوماتوز) و می‌توانند به صورت داخلی رخ دهند. نزدیک به یک سوم این ضایعات داخلی در کبد یافت می‌شود. تغییر شکل بدخیم به ندرت رخ می‌دهد. چندین واریان بالینی و بافت‌شناختی وجود دارد:

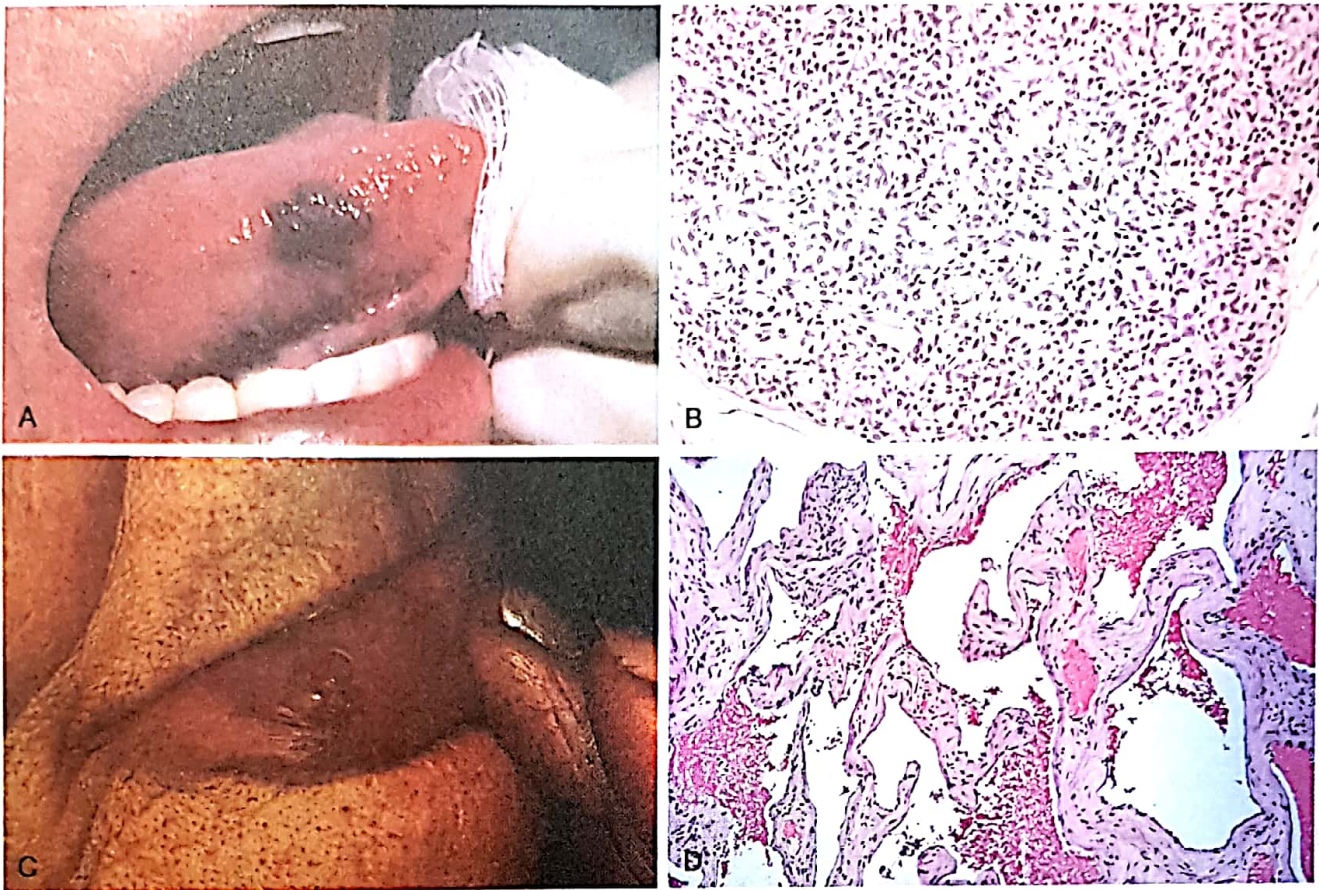
- همانژیوم‌های مویرگی شایع‌ترین واریان بوده و در پوست، بافت‌های زیرجلدی و سطوح مخاطی حفرات دهان، لب‌ها و نیز در کبد، طحال و کلیه‌ها دیده می‌شوند (شکل ۲۸، A، ۹-). از نظر بافت‌شناسی، آنها متشکل از مویرگ‌هایی با دیواره نازک همراه با استرومای اندک می‌باشند (شکل ۲۸، B، ۹-).
- همانژیوم جوانان (که همانژیوم توت فرنگی نیز نامیده می‌شود) در پوست نوزادان به طور گسترده‌ای شایع می‌باشد (۱ در ۲۰۰ تولد) و ممکن است متعدد باشد. این تومور در چند ماه اول تولد به سرعت رشد کرده ولی وقتی بچه به سن ۱ تا ۳ سالگی می‌رسد شروع به ناپدیدشدن نموده و تا سن ۷ سالگی در بسیاری از موارد کاملاً پسرفت می‌کند.
- گرانولوم‌های پیوژنیک همانژیوم‌های مویرگی هستند که به صورت ضایعات قرمز پایه‌دار با رشد سریع روی پوست، لثه یا مخاط دهان تظاهر می‌کنند. از نظر میکروسکوپی شبیه بافت گرانولاسیون فراوان می‌باشند. به آسانی خونریزی کرده و اغلب زخمی می‌شوند (شکل ۲۸، C، ۹-). تقریباً یک چهارم ضایعات بعد از تروما ایجاد شده و در عرض چند هفته به اندازه ۱ تا ۲ سانتی‌متری می‌رسند. با کورتاژ و کوترکردن معمولاً درمان می‌پذیرند. تومور آبستنی (گرانولوم گراویداروم) یک گرانولوم چرک‌زاست که به طور ناشایع در لثه (۱٪) زنان حامله رخ می‌دهد. این ضایعات ممکن است خودبخود پسرفت کرده (به خصوص بعد از زایمان) یا دچار فیبروز شود، ولی در بعضی موارد نیاز به جراحی می‌باشد.
- همانژیوم‌های غاری با تشکیل مجاری عروقی بزرگ و متسع مشخص می‌شوند. در مقایسه با همانژیوم مویرگی، همانژیوم غاری ارتشاح بیشتری داشته، بیشتر ساختارهای عمقی را درگیر کرده، و به صورت خودبخودی پسرفت نمی‌کند. از نظر بافت‌شناسی، توده کاملاً حدود مشخص داشته ولی کپسول‌دار نیست و از فضاها عروقی غاری و بزرگی تشکیل گردیده که از خون پر شده و به وسیله مقادیر کم تا متوسط داربست بافت همبند از یکدیگر جدا شده‌اند (شکل ۲۸، D، ۹-). ترومبوز داخل عروقی که با کلسیفیکاسیون دیستروفیک همراهی دارد، شایع است. ممکن است به طور موضعی مخرب باشند، بنابراین عمل

یک شکل خاص خال شعله‌ای، خال لکه شرابی است. این ضایعات می‌توانند در دوره کودکی رشد نموده، سبب ضخیم‌شدن سطح پوست مبتلا گردند و هیچ تمایلی به فروکش نمودن ندارند. این ضایعات در گستره توزیع عصب تری‌ژمینال همراه با سندرم استورج-وېر (که آنژیوماتوز انسفالوتری‌ژمینال نیز نامیده می‌شود) رخ می‌دهند. این بیماری مادرزادی ناشایع با خال‌های لکه شرابی صورت، آنژیوماتوز سیاهرگی در لپتومنتر قشر مخ همان طرف، عقب‌ماندگی ذهنی، تشنج، همی‌پلژی و اوباسیته رادیولوژی در جمجمه مشخص می‌گردد. بنابراین، یک تلانژکتازی بزرگ در صورت یک بچه عقب‌مانده ذهنی می‌تواند دلالت بر وجود مالفورماسیون‌های عروقی گسترده‌تری داشته باشد.

- **تلانژکتازی‌های عنکبوتی ضایعات عروقی** غیرنئوپلاستیک در ظاهر شبیه یک عنکبوت هستند. این ضایعات به شکل آرایش شعاعی و اغلب نبض‌دار سرخ‌رگ‌ها یا سرخ‌رگچه‌های زیرجلدی متسع شده (شبیه "پاهای عنکبوت) در اطراف یک هسته مرکزی (شبیه "بدن عنکبوت) می‌باشند که با فشاری که به مرکز آنها وارد می‌شود، رنگ‌پریده می‌گردند. تلانژکتازی عنکبوتی معمولاً در صورت، گردن یا قسمت فوقانی قفسه سینه دیده می‌شود و در شرایط هیپراستروژنیسم (از قبیل بارداری یا سیروز) بسیار شایع است.
- **تلانژکتازی خونریزی‌دهنده ارثی (بیماری اوسلر-وېر - رندو)** یک اختلال اتوزومی غالب است که به علت جهش‌هایی در ژن‌های کدکننده اجزای مسیر سیگنال‌دهی $TGF-\beta$ در سلول‌های اندوتلیال رخ می‌دهد. تلانژکتازی‌ها مالفورماسیون‌هایی هستند که از سیاهرگ‌ها و مویرگ‌های متسع که در زمان تولد وجود دارند تشکیل شده‌اند. آنها به طور وسیعی روی پوست و غشاهای مخاطی حفره دهان و راه‌های تنفسی، گوارشی و ادراری پخش شده‌اند. گاهی این ضایعات خود به خود پاره شده و باعث اپیستاکسی (خونریزی بینی)، خونریزی گوارشی یا هم‌چوری خطرناکی می‌شوند.

همانژیوم

همانژیوم‌ها تومورهای بسیار شایعی هستند که از رگ‌های پر شده از خون تشکیل می‌گردند (شکل ۲۸-۹). این ضایعات ۷٪ تمام تومورهای خوش‌خیم دوران نوزادی و کودکی را شامل می‌شوند؛ اغلب آنها از زمان تولد وجود داشته و در طول رشد کودک، بزرگ می‌شوند، ولی بسیاری از آنها خودبخود پسرفت می‌کنند. در حالی



شکل ۲۸-۹. A، همانژیوم زبان. B، بافت شناسی همانژیوم مویرگی جوانان. C، گرانولوم پیوژنیک لب. D، بافت شناسی همانژیوم غاری.

پوشیده شده از اندوتلیوم ترکیب شده اند که می توانند تنها به واسطه فقدان سلول های خونی از مجاری مویرگی قابل تشخیص باشند.

- لنفانژیوم غاری (هیگروم کیستیک) به صورت معمول در گردن یا زیر بغل کودکان و به ندرت در خلف صفاق یافت می شوند. لنفانژیوم غاری می تواند به اندازه قابل توجهی (قطر برابر یا بیش از ۱۵ سانتی متر) بوده، زیر بغل را پر کرده یا در محدوده گردن تغییر شکل آشکاری ایجاد کند. قابل توجه اینکه، لنفانژیوم غاری گردن در سندروم ترنر شایع است. این ضایعات از فضاهای لنفاوی به شدت متسع تشکیل شده اند که به وسیله سلول های اندوتلیال پوشیده شده و به واسطه داربستی از بافت همبند که حاوی تجمعات لنفوئیدی است، از یکدیگر مجزا شده اند. از آنجا که حدود تومور مشخص نبوده و این ضایعات کپسول احاطه کننده ای ندارند، برداشتن آنها مشکل می باشد.

تومور گلوموس (گلو مانژیوم)

تومورهای گلوموس تومورهای خوش خیم دردناکی اند که از سلول های عضله صاف اختصاصی جسم گلوموس، که یک

جراحی ممکن است در بعضی موارد نیاز باشد. این تومورها در اغلب موارد، اهمیت بالینی اندکی دارند، ولی ممکن است که باعث مشکلاتی از جهت زیبایی شده یا اهمیتشان مربوط به ایجاد زخم های تروماتیک و خونریزی باشد. علاوه بر این، همانژیوم های غاری که به وسیله مطالعات تصویربرداری شناسایی می شوند ممکن است از نظر افتراق با همتهای بدخیم خود مشکل ساز باشند. همانژیوم های مغزی نیز مشکل آفرین هستند، زیرا می توانند باعث علائم فشاری بافت مجاور شده یا پاره گردند. همانژیوم های غاری جزئی از بیماری فون هیلپ لیندو بوده (فصل ۲۲) که در آن ضایعات عروقی به طور شایع در داخل مخچه، ساقه مغز، شبکه، پانکراس و کبد یافت می شوند.

لنفانژیوم ها

لنفانژیوم ها معادل لنفاوی خوش خیم همانژیوم ها هستند.

- لنفانژیوم های ساده (مویرگی) مختصری برجسته بوده یا گاهی ضایعات پایه دار به قطر ۱-۲cm ایجاد می کنند که اغلب در بافت زیرجلدی سر، گردن و زیر بغل رخ می دهند. از نظر بافت شناسی، لنفانژیوم ها از شبکه ای از فضاهای

می‌دهد، ولی در بیماران مبتلا به AIDS بسیار شایع است؛ در واقع، از وجود آن به عنوان یک معیار تشخیصی استفاده می‌شود. چهار شکل از KS، براساس خصوصیات جمعیتی و خطرات شناخته شده است:

- KS کلاسیک اختلال در مردان مسن نژاد مدیترانه‌ای یا اروپای شرقی (خصوصاً یهودیان اشکنازی) است؛ در ایالات متحده ناشایع است. این شکل با بدخیمی یا شرایط ایمنی تغییر یافته همراه می‌شود ولی با عفونت HIV همراه نیست. KS کلاسیک با ندول‌ها یا پلاک‌های پوستی قرمز تا ارغوانی متعدد، معمولاً در قسمت دیستال اندام‌های تحتانی ظاهر می‌کند؛ که به آهستگی تعداد و اندازه آنها افزایش یافته و به بخش‌های پروگزیمال تر گسترش می‌یابد. این تومورها گرچه پایدار، اغلب بدون علامت بوده و محدود به پوست و بافت‌های زیر جلدی باقی می‌مانند.

- KS آفریقایی اندمیک اغلب در افراد جوانتر (زیر ۴۰ سال) HIV سرونگاتیو رخ داده و می‌تواند سیری پیشرونده یا کند داشته باشد؛ این شکل گره‌های لنفاوی را بسیار بیشتر از واریان کلاسیک درگیر می‌کند. در ترکیب با KS همراه با AIDS (مطالب بعدی را ببینید)، KS در حال حاضر شایع‌ترین تومور در آفریقای مرکزی می‌باشد. یک شکل شدید، همراه با گره لنفاوی بارز و درگیری احشایی، در کودکان پیش از سن بلوغ روی می‌دهد؛ پیش‌آگهی بیمار ضعیف بوده، و تقریباً در طی ۳ سال میزان مرگ ۱۰۰٪ دارد.

- KS وابسته به پیوند در گیرندگان پیوند اعضای توپر همراه با سرکوب ایمنی سلول T دیده می‌شود. خطر KS در گیرندگان پیوند صد برابر افزایش می‌یابد، که در آنها سیر پیشرونده‌ای را طی کرده و اغلب گره‌های لنفاوی، مخاط، و احشا را درگیر می‌نماید؛ ممکن است ضایعات پوستی وجود نداشته باشند. با کاهش درمان سرکوبگر ایمنی اغلب پسرفت ضایعات اتفاق می‌افتد ولی این امر خطر رد عضو را به همراه دارد.

- با استفاده از درمان شدید ضد ویروس، اکنون بروز KS بیش از ۸۰٪ کاهش یافته، است، ولی هم‌چنان در بیماران آلوده به HIV رخ می‌دهد و بروزی بیش از ۱۰۰۰ برابر جمعیت کلی دارد. به طور جهانی، KS شایع‌ترین بدخیمی همراه با HIV می‌باشد. KS همراه با ایدز اغلب گره‌های لنفاوی را درگیر کرده و گسترش وسیع به احشاء در مراحل اولیه بیماری رخ می‌دهد. اغلب بیماران به علت عفونت‌های فرصت‌طلب از بین می‌روند تا در نتیجه KS.

ساختمان سرخرگی - سیاهرگی دخیل در تنظیم دما است، منشأ می‌گیرند. گرچه این ضایعات می‌توانند از نظر سطحی شبیه همانژیوم غاری باشند، ولی گلومانژیوم‌ها به جای سلول‌های اندوتلیال، از سلول‌های عضلانی صاف منشأ می‌گیرند. شایع‌ترین محل این ضایعه، قسمت دیستال انگشتان به ویژه زیر ناخن‌ها می‌باشد. برداشت ضایعه با کمک جراحی، علاج‌بخش است.

آنژیوماتوز باسیلی

آنژیوماتوز باسیلی ناشی از یک عفونت فرصت‌طلب باسیل‌های گرم منفی خانواده بارتونلا است که به صورت پرولیفراسیون‌های عروقی در میزبان‌های با نقص ایمنی (مثلاً بیماران مبتلا به AIDS) ظاهر می‌کند. ضایعات می‌توانند پوست، استخوان، مغز و سایر اعضا را درگیر کنند. دو گونه شرح داده شده است:

- *Bartonella henselae* که گربه خانگی مخزن اصلی آن است؛ این ارگانیزم باعث بیماری خراش گربه (یک اختلال گرانولوماتوز نکرروزان گره‌های لنفاوی) در میزبان با ایمنی سالم می‌شود.

- *Bartonella quintana* که توسط شپش بدن انسان منتقل می‌شود. این میکروب عامل تب خندق در جنگ جهانی اول بود.

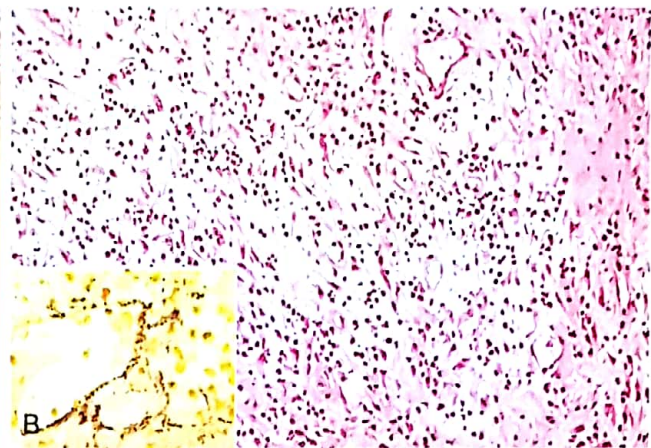
ضایعات جلدی پاپول‌ها یا ندول‌های قرمز یا توده‌های زیرجلدی مدور هستند. از نظر بافت‌شناختی، با تکثیر مویرگ‌های مفروش با سلول‌های اندوتلیالی اپی‌تلوئید برجسته که میتوز و آتیپی هسته‌ای دارند، مشخص می‌گردد (شکل ۲۹-۹). سایر ویژگی‌ها شامل ارتشاح نوتروفیل، بقایای هسته‌ای و تجمعات گرانولر متمایل به ارغوانی می‌باشند.

باکتری‌ها بافت‌های میزبان را وادار به تولید عامل القاپذیر به واسطه هیپوکسی نوع ۱ آلفا ($HIF-1\alpha$) می‌کنند، که تولید عامل رشد اندوتلیوم عروقی (VEGF) و تکثیر عروقی را هدایت می‌کند. این عفونت‌ها (و ضایعات) با استفاده از درمان آنتی‌بیوتیکی برطرف می‌گردند.

تومورهای با درجه بدخیمی متوسط (بینابینی)

سارکوم کاپوزی

سارکوم کاپوزی (KS) یک نئوپلاسم عروقی است که توسط هرپس ویروس سارکوم کاپوزی ایجاد می‌شود (KSHV) که به عنوان هرپس انسانی نوع ۸ یا HHV-8 هم شناخته می‌شود. گرچه در زمینه‌های بسیاری رخ



شکل ۲۹-۹. آنژیوماتوز باسیلی. A، ضایعه پوستی شاخص. B، نمای بافت شناسی التهاب حاد و تکثیر عروق. در مربع کوچک، دستجات درهم پیچیده باسیلی (سیاه) نیز با رنگ آمیزی نقره اصلاح شده (Warthin-Starry) مشخص شده اند.

ریخت شناسی

در KS کلاسیک (وگاه در سایر انواع) ضایعات پوستی از سه مرحله عبور می کنند: لکه، پلاک و ندول.

● **لکه ها**، ماکول های صورتی، قرمز یا بنفشی هستند که به طور معمول به قسمت دیستال اندام تحتانی محدود می باشند (شکل A ۳۰-۹). بررسی میکروسکوپی عروق خونی متسع و نامنظم و زاویه دار را نشان می دهد که به وسیله سلول های اندوتلیال مفروش شده اند و همراه آنها ارتشاح پراکنده سلول های التهابی، که گاه حاوی هموسیدرین هستند وجود دارد. تشخیص این ضایعات از بافت گرانولاسیون مشکل است.

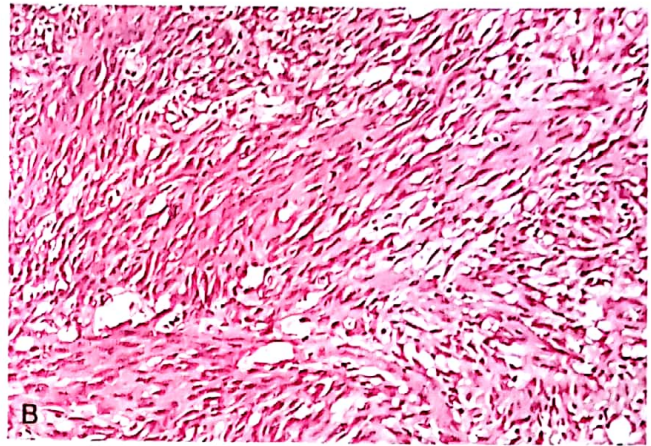
● به مرور زمان، ضایعات به سمت پروکسیمال گسترش می یابند و اغلب به **پلاک های برجسته**، متمایل به بنفش و بزرگتر مبدل می شوند (شکل A ۳۰-۹) که به صورت مجاری عروقی کنگره دار و متسع درمی آشکار می گردند و به وسیله سلول های دوکی مختصر چاق، مفروش و احاطه شده اند. سایر ویژگی های بارز شامل اریتروسیت های خارج شده از رگ، ماکروفاژهای مملو از هموسیدرین، و سایر سلول های تک هسته ای می باشد.

● در نهایت، ضایعات **ندولار** با حالت نئوپلاسمی برجسته تر ظاهر می شوند. این ضایعات حاوی سلول های دوکی در حال تکثیر و چاق، بیشتر در درم یا بافت های زیرجلدی می باشند (شکل B ۳۰-۹) که اغلب با فضاهای درزمانند پراکنده ای همراه هستند. سلول های دوکی هم مارکرهای سلول اندوتلیال و هم سلول عضلانی صاف را بیان می کنند و اغلب حاوی گلبول های سیتوپلاسمی گرد صورتی می باشند که گویچه های سرخ خون در حال تخریب را درون فاگوزومها نشان می دهند. خونریزی و رسوب

پاتوژنز

در واقع، تمام ضایعات KS آلوده به KSHV می باشند. KSHV همانند ویروس اپشتاین بار، یک γ - هرپس ویروس است. این ویروس از طریق تماس جنسی و روش های غیرجنسی کمتر شناخته شده شامل ترشحات بزاقی و تماس های پوستی (قابل توجه اینکه، شیوع KS آفریقایی اندمیک به طور معکوسی به پوشیدن کفش مربوط می باشد) منتقل می شود. KSHV و ایمنی تغییر یافته سلول T احتمالاً برای ایجاد KS نیاز هستند؛ در سالخوردگی، ایمنی سلول T تقلیل یافته ممکن است با افزایش سن مرتبط باشد. این احتمال نیز وجود دارد که جهش های سوماتیک اکتسابی در سلول های منشأ با ایجاد پیشرفت تومور مرتبط باشند.

KSHV باعث عفونت های مخرب و پنهان در سلول های اندوتلیال می شود، که هر دو احتمالاً در بیماری ریزی KS مهم می باشند. یک پروتئین G کد شده ویروسی تولید VEGF را القا کرده، رشد اندوتلیال را تحریک نموده، و سایتوکاین هایی را که توسط سلول های التهابی تولید شده اند به مکان های عفونت مخرب فراخوانده و هم چنین ایجاد یک محیط تکثیری موضعی می نماید. در سلول های آلوده نهفته، پروتئین های کد شده توسط KSHV کنترل تکثیر سلولی طبیعی را مختل می نمایند (مثلاً از طریق ساخت همولوگ ویروسی سیکلین D) و به وسیله مهار p53 از آپوپتوز جلوگیری می کنند. بنابراین، محیط التهابی موضعی به نفع تکثیر سلولی بوده، و سلول های آلوده نهفته رشد خواهند یافت. در مراحل اولیه آن، تنها سلول های کمی آلوده به KSHV هستند، ولی با گذشت زمان، تمام سلول های در حال تکثیر ویروس را حمل می نمایند.



شکل ۳۰-۹. سارکوم کاپوزی. A، ماکولها و پاپولهای قرمز - بنفش به هم پیوسته مشخص پوست. B، نمای بافت شناختی مرحله ندولار که حاوی صفحاتی از سلولهای دوکی چاق در حال تکثیر همراه با فضاهای عروقی شکاف مانند است.

تا بزرگ رخ می دهد. سیر بالینی به شدت متغیر است؛ در حالی که اغلب آنها با اکسیزیون بهبود می یابند، اما تا ۴۰٪ موارد عود کرده، ۲۰ تا ۳۰ درصد متاستاز داده و شاید ۱۵٪ از بیماران مبتلا به این تومور جان می بازند. سلول های توموری چاق و مکعبی بوده و کانال های عروقی به خوبی تمایز یافته ایجاد نمی کنند، بنابراین می توانند با تومورهای اپی تلیوئید متاستاتیک یا ملانوم ها اشتباه شوند.

هموسیدرین مشخص تر بوده، و اشکال میتوزی شایع اند. مرحله ندولار اغلب با درگیری غدد لنفاوی و احشاء، مخصوصاً در واریان های آفریقایی و وابسته به AIDS همراهی دارد.

ویژگی های بالینی KS

سیر بیماری به شدت بسته به زمینه بالینی متفاوت است. بیشتر عفونت های HHV-8 اولیه بدون علامت هستند. KS کلاسیک - حداقل در آغاز - به طور عمده محدود به سطح بدن می باشد و برداشت جراحی معمولاً کافی بوده و پیش آگهی عالی خواهد بود. در مورد ضایعات متعدد در یک منطقه محدود، از پرتوتابی استفاده می شود و شیمی درمانی نتایج رضایت بخشی در بیماری گسترده تر شامل درگیری لنفاوی ایجاد می نماید. در KS همراه با سرکوب ایمنی، قطع سرکوب ایمنی (با یا بدون شیمی درمانی یا پرتودرمانی کمکی) اغلب مؤثر است. در KS همراه با AIDS، درمان ضد ویروسی HIV با یا بدون درمان مستقیم ضایعات KS، معمولاً مفید می باشد. اینترفرون آلفا و مهار کننده های آنزیوتزن نیز تا حدی مؤثر می باشند.

همانژیوم اندوتلیوم

همانژیوم اندوتلیوم شامل طیف وسیعی از نئوپلاسم های عروقی بینابینی است که رفتار بالینی و نمای بافت شناختی بینابینی آن در حد فاصل همانژیوم های خوش خیم به خوبی تمایز یافته و آنژیوسارکوم های به طور واضح بدخیم می باشند. به عنوان نمونه، همانژیوم اندوتلیوم اپی تلیوئید یک تومور عروقی بالغین است که در همراهی سیاهرگ های با اندازه متوسط

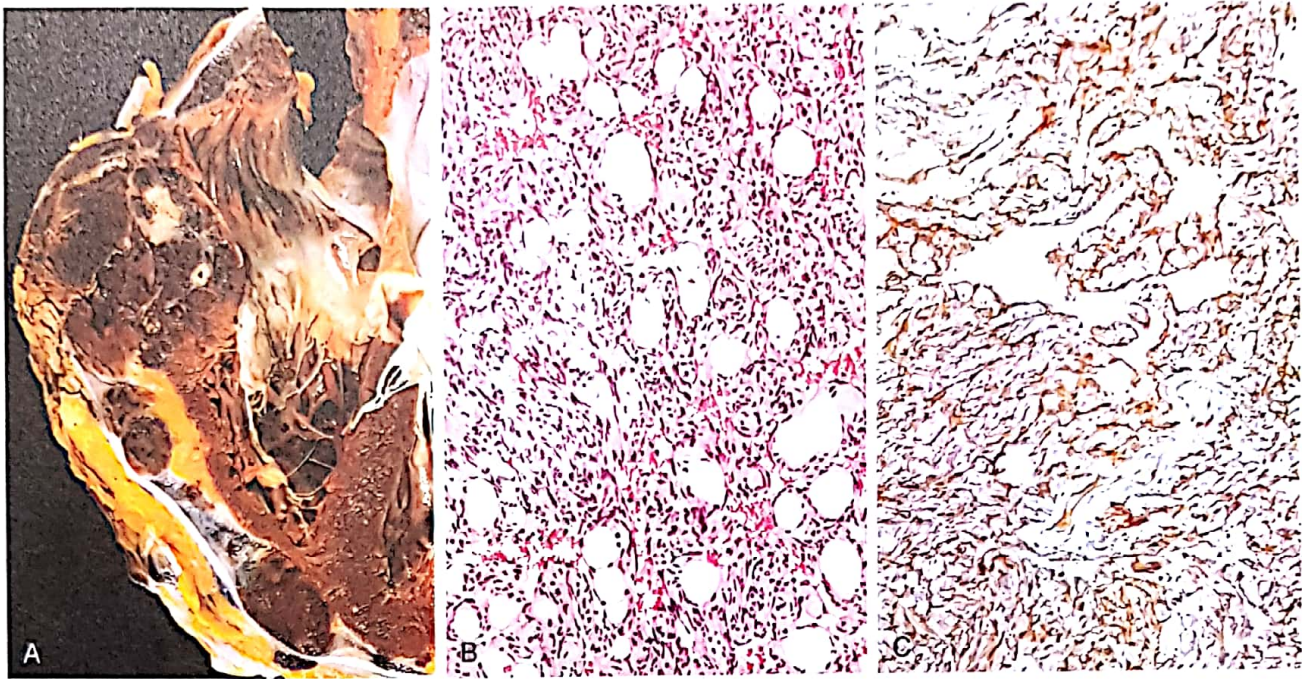
تومورهای بدخیم

آنژیوسارکوم

آنژیوسارکوم ها، نئوپلاسم های اندوتلیالی بدخیم (شکل ۳۱-۹) هستند که از تومورهای با درجه تمایز بالا که شبیه همانژیوم ها می باشند، تا آنهایی که آناپلازی شان تمایز آنها را از کارسینوم و ملانوم مشکل می سازد، متغیرند. آنها در هر دو جنس به صورت برابر رخ داده و اغلب بالغین مسن را گرفتار می نمایند. ضایعات در هر جایی از بدن می توانند دیده شوند ولی اغلب در پوست، بافت نرم، پستان و کبد رخ می دهند.

آنژیوسارکوم کبدی با مواجهه با کارسینوزن های مشخصی ارتباط دارد که شامل حشره کش های حاوی آرسنیک، توروتراست (ماده حاجب رادیواکتیو که قبلاً در تصویربرداری رادیولوژیک به کار می رفت) و پلی وینیل کلراید (که یک پلاستیک پرمصرف است و یکی از بهترین مثال های شناخته شده کارسینوزن شیمیایی انسان هاست) می باشد. در تمام این موارد، دوره نهفته طولانی بین تماس اولیه و ایجاد تومور وجود دارد.

آنژیوسارکوم می تواند در شرایط خیز لنفی، به طور کلاسیک به صورت یک طرفه در اندام فوقانی، چندین سال بعد از



شکل ۳۱-۹. آنژیوسارکوم. A، تصویری از آنژیوسارکوم بطن راست. B، آنژیوسارکوم با تمایز متوسط با توده‌هایی از سلول‌های آتیبیک متراکم که مجاری عروقی واضح را می‌پوشانند. C، رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی آنژیوسارکوم برای شاخص سلولی اندوتلیالی CD31.

از نظر بالینی آنژیوسارکوم‌ها تومورهای مهاجمی هستند که تهاجم موضعی و گسترش متاستازی را نشان می‌دهند. در حال حاضر میزان بقای ۵ ساله تنها حدود ۳۰٪ می‌باشد.

همانژیوپری‌سیتوم

این تومورها نام خود را از سلول‌های منشأ خود، پری‌سیت‌ها، می‌گیرند. پری‌سیت‌ها، سلول‌های شبه‌میوفیبروبلاستی هستند که به صورت طبیعی در اطراف مویرگ‌ها و سیاهرگچه‌ها قرار دارند. مطالعات اخیر بر این نکته دلالت دارند که تومورهای پری‌سیتی بسیار نادرند و اکثر تومورهایی که سابقاً در این گروه قرار می‌گرفتند، منشأ سلولی دیگری (مثلاً فیبروبلاستی) دارند. بنابراین اکثر آنها در حال حاضر در گروه‌های دیگر طبقه‌بندی می‌شوند، مثل تومور منفرد فیبرو^(۱) که اغلب از سطح پلور برمی‌خیزد.

خلاصه

- اکتازی‌های عروقی نشو‌پلاسم نیستند، بلکه اتساع رگ‌های موجود می‌باشند.
- نشو‌پلاسم‌های عروقی می‌توانند از عروق خونی یا لنفاتیک منشأ بگیرند، و می‌توانند متشکل از سلول‌های اندوتلیال (همانژیوم، لنفانژیوم، آنژیوسارکوم) یا دیگر

ریخت‌شناسی

آنژیوسارکوم‌های جلدی با ندول‌های قرمز کوچک، کاملاً با حاشیه مشخص، بدون نشانه شروع می‌شوند ضایعات پیشرفته‌تر توده‌های بزرگ قرمز گوشتی مایل به خاکستری سفید هستند (شکل ۳۱A-۹ را ببینید). حاشیه‌ها به طور نامحسوس با ساختارهای احاطه کننده مخلوط می‌شوند. نکروز و خونریزی رایج است.

از نظر میکروسکوپی، گستره تمایز به شدت متغیر است. از سلول‌های اندوتلیال چاق و آتیبیک که مجاری عروقی ایجاد می‌کنند (شکل ۳۱B-۹ را ببینید) تا تومورهایی کاملاً تمایز نیافته با نمای سلول دوکی که عروق خونی مشخصی ایجاد نمی‌کنند، متفاوت است. منشأ سلول اندوتلیالی این تومورها به واسطه رنگ‌آمیزی برای CD31 یا عامل فون ویلبراند مشخص می‌شود (شکل ۳۱C-۹ را ببینید).

عروقی را محدود می‌نمایند. علی‌رغم این، در نتیجه آسیب اندوتلیال، ترومبوز یک عارضه مهم و فوری بعد از استنت‌گذاری است و بیماران باید عوامل ضد ترومبوز قوی (عمدتاً آنتاگونیست‌های پلاکت‌ها) را دریافت کنند تا مانع انسداد حاد ترومبوتیک فاجعه‌آمیز شوند. موفقیت طولانی‌مدت آنژیوپلاستی با ایجاد تنگی مجدد تکثیری در استنت محدود شده است. ضخیم‌شدن اینتیمای به علت تکثیر رو به داخل سلول‌های عضله صاف و ساخت ماتریکس می‌باشند که همه‌این اتفاقات با آسیب ابتدایی دیواره عروق شروع می‌شود. این عوامل باعث انسداد داخل مجرای چشمگیر بالینی در ۵ تا ۳۵٪ بیماران در محدوده ۶ تا ۱۲ ماه بعد از استنت‌گذاری می‌شود (شکل ۳۲-۹).

جدیدترین نسل استنت‌های حاوی دارو، برای جلوگیری از این عوارض به وسیله داروهای ضد تکثیری (مثل Sirolimus و Paclitaxel) طراحی شده‌اند که فعال‌شدن سلول‌های عضله صاف رگ اطراف خود را مهار می‌کنند. اگرچه مدت اثر این داروها محدود است (تقریباً چند روز)، با این حال استفاده از این استنت‌ها بروز تنگی مجدد یک ساله را در حدود ۵۰ تا ۸۰٪ کاهش می‌دهد.

جایگزینی عروقی

پیوندهای عروقی صناعی یا اتولوگ به صورت روزافزون جهت جایگزینی عروق آسیب دیده یا بای‌پس سرخرگ‌های بیمار استفاده می‌شوند. از بین پیوندهای صناعی، انواع بزرگ‌تر (۱۲ تا ۱۸ میلی‌متر) در محل‌های با جریان بالا از قبیل آئورت عملکرد خوبی دارند، در حالی که پیوندهای مصنوعی با قطر کم (مساوی یا کمتر از ۸ میلی‌متر) اغلب به دلیل ایجاد ترومبوز حاد یا هیپرپلازی تأخیری اینتیمای عمده‌تاً در محل اتصال پیوند با عروق اصلی شکست می‌خورند.

بنابراین زمانی که نیاز به جایگزینی عروق کوچک است (مثل بیش از ۴۰۰,۰۰۰ مورد جراحی بای‌پس عروق کرونر در سال) پیوندها معمولاً شامل سیاهرگ صافن اتولوگ (که از پای خود بیمار گرفته می‌شود) یا سرخرگ پستانی داخلی چپ (به دلیل نزدیکی آن به قلب) می‌باشند. احتمال بازماندن طولانی‌مدت پیوندهای سیاهرگ صافن در طی ۱۰ سال تنها ۵۰٪ می‌باشد. این پیوندها در اثر ترومبوز (معمولاً زودرس)، افزایش ضخامت انتیمای (ماه‌ها تا سال‌ها بعد از عمل جراحی) و آترواسکلروز رگ پیوندی گاهی اوقات همراه با پارگی پلاک تشکیل شده، ترومبوس یا آنوریسم (معمولاً بیش از ۲ تا ۳ سال بعد) مسدود می‌گردند. در مقابل، بیش از ۹۰٪ موارد پیوند از سرخرگ پستانی داخلی بعد از ۱۰ سال همچنان باز هستند.

سلول‌های دیواره عروق (مثل تومور گلو موس) باشند.

- تومورهای عروقی در اغلب موارد خوش‌خیم هستند (مثل همانژیوم) ولی بعضی می‌توانند به صورت ضایعات بینابینی با تهاجم موضعی (مثل سارکوم کاپوسی) یا برخی به ندرت نئوپلاسم‌های به شدت بدخیم (مثل آنژیوسارکوم) هم باشند.
- تومورهای خوش‌خیم معمولاً مجاری عروقی واضح پوشیده با سلول‌های اندوتلیال با ظاهر طبیعی را تشکیل می‌دهند. تومورهای بدخیم به صورت معمول توپر و پرسلول بوده و فاقد عروق خوب تمایز یافته هستند و نیز آتیپی سلولی دارند.

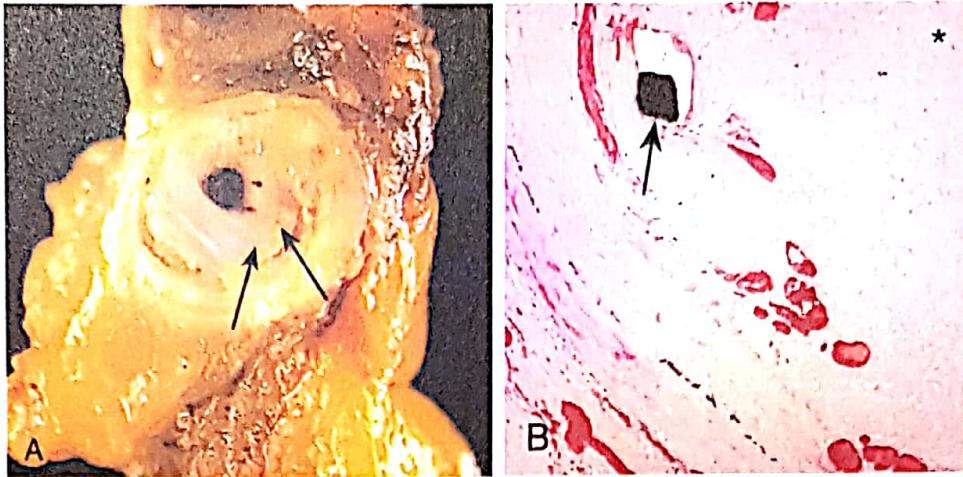
آسیب‌شناسی مداخلات عروقی

تغییرات ریخت‌شناسی در عروق به دنبال مداخلات درمانی (مثل آنژیوپلاستی بالونی، استنت‌گذاری یا جراحی بای‌پس) می‌توانند بسیاری از تغییراتی که در جریان آسیب‌های عروقی ایجاد می‌شود را نشان دهند. آسیب موضعی (مثلاً ناشی از استنت)، ترومبوز عروقی (بعد از آنژیوپلاستی) و نیروهای مکانیکی غیرطبیعی (مثلاً یک سیاهرگ صافن که به عنوان پیوند بای‌پس سرخرگ کرونری در گردش خون سرخرگی قرار می‌گیرد) همگی پاسخ‌های مشابه مشخصه ترمیم دیواره عروق را نشان می‌دهند. بنابراین، مشابه عوامل خطر متعدد برای آترواسکلروز، مداخلاتی که به اندوتلیوم آسیب می‌زنند تمایل دارند به وسیله فراخوانی سلول‌های عضله صاف و افزایش رسوب ماتریکس خارج سلولی باعث القاء ضخیم‌شدن انتیمای شوند.

استنت‌گذاری داخل عروقی

تنگی‌های شریانی (خصوصاً در شرایین کرونر و آئورت) می‌توانند توسط بادشدن موقت کاتتر بالون‌دار که فشار کافی را برای پاره کردن پلاک انسدادی ایجاد می‌کند، گشاد شوند (بالون آنژیوپلاستی) با انجام این شیوه، یک دیسکسیون شریانی محدود القاء می‌شود. اگرچه بیشتر بیماران بعد از آنژیوپلاستی، کاهش شکایت‌ها و علائم بالینی را تجربه می‌کنند، انسداد مجدد ناگهانی در نتیجه فشار لومن ایجاد شده به وسیله دیسکسیون طولی یا محیطی بزرگ می‌تواند رخ دهد. به همین خاطر، در حال حاضر، بیشتر از ۹۰٪ مداخلات داخل عروقی کرونر شامل هم آنژیوپلاستی و هم قراردادن استنت کرونری همزمان است.

استنت‌های کرونری لوله‌های قابل بازشدن از جنس توری فلزی هستند. آنها مجرای بزرگتر و منظم‌تری را ایجاد کرده و امکان ایجاد فلپ انتیمای و دیسکسیون عروق را در جریان آنژیوپلاستی کاهش می‌دهند و به صورت مکانیکی اسپاسم



شکل ۳۲-۹. تنگی مجدد به دنبال آنژیوپلاستی و استنت‌گذاری. A. نمای ظاهری نشان‌دهنده پلاک آترواسکلروتیک باقیمانده (پیکان‌ها) و ضایعه جدید و براق در حال تکثیر (انتیما) می‌باشد. B. نمای بافت‌شناختی که نشان‌دهنده جداشدگی انتیمای جدید ضخیم و سیم‌های استنت رویی آن است (الماس سیاه black diamond که با پیکان نشان داده شده)، که به مجرا دست‌اندازی می‌کند (با ستاره نشان داده شده است).

فصل

۱۰

قلب

مطالب فصل

بیماری کارسینوئید قلبی
دریچه‌های مصنوعی قلب
کاردیومیوپاتی‌ها
کاردیومیوپاتی اتساعی
کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک
کاردیومیوپاتی تحدیدی
میوکاردیت
بیماری‌های پریکاردی
پریکاردیت
ترشحات پریکاردی
تومورهای قلبی
نئوپلاسم‌های متاستاتیک
پیوند قلب

آریتمی‌ها
مرگ ناگهانی قلبی
بیماری قلبی ناشی از افزایش
فشارخون سیستمیک
بیماری قلبی ناشی از افزایش
فشارخون سیستمیک (قلب چپ)
بیماری قلبی ناشی از افزایش
فشارخون ریوی (قلب ریوی)
بیماری‌های دریچه‌ای قلب
بیماری دژنراتیو دریچه
بیماری روماتیسمی دریچه
اندوکاردیت عفونی
وژتاسیون‌های غیرعفونی

نگاهی اجمالی به بیماری قلبی
نارسایی قلبی
نارسایی سمت چپ قلب
نارسایی سمت راست قلب
بیماری‌های مادرزادی قلب
شانت‌های چپ به راست
شانت‌های راست به چپ
ضایعات انسدادی
بیماری ایسکمیک قلب (IHD)
آنژین صدری
انفارکتوس میوکارد
بیماری ایسکمیک مزمن قلب
سلول‌های بنیادی قلبی

اقتصادی سالیانهٔ بیماری ایسکمیک قلبی - شایع‌ترین شکل بیماری قلبی - بیش از ۱۰۰ میلیارد دلار است. به علاوه، تقریباً ۱/۳ از این مرگ و میرها، زودرسند، که در افراد جوانتر از ۷۵ ساله روی می‌دهند. بنابراین، هزینه عمومی اقتصادی اضافه‌ای ناشی از سال‌های از دست رفتهٔ بهره‌وری و سودمندی تحمیل می‌شود.

نگاهی اجمالی به بیماری قلبی

اگرچه بسیاری از بیماری‌ها، دستگاه قلبی عروقی را متأثر می‌سازند، مسیرهای پاتوفیزیولوژیک که باعث یک قلب «شکسته»^(۱) می‌شوند، به ۶ سازوکار اصلی تفکیک می‌شوند:

قلب، ارگان کاملاً قابل توجهی است، که بیش از ۴۰ میلیون بار در سال ضربان دارد و بیش از ۷۵۰۰ لیتر خون را در روز پمپ می‌کند، در یک محدودهٔ عمر معمول، مجموع این حجم می‌تواند ۳ کشتی نفت‌کش غول‌آسا را پر کند. دستگاه قلبی عروقی، اولین عضوی است که به طور کامل در رحم دارای عملکرد می‌شود (در تقریباً ۸ هفتگی حاملگی)؛ بدون ضربان قلب و منبع عروقی، پیشرفت و تکامل بیشتر روی نمی‌دهد، و مرگ جنینی اجتناب‌ناپذیر است. زمانی که قلب پس از تولد نارسا باشد، نتایج به همان میزان فاجعه‌آمیز هستند. بیماری قلبی عروقی به راستی عامل اصلی مرگ و میر در کل دنیا باقی مانده است و مسؤول نزدیک به ۴۰٪ از تمامی مرگ و میرهای ایالات متحده - تقریباً ۱ مرگ هر ۳۰ ثانیه، یا ۷۵۰,۰۰۰ مرگ هر ساله (شامل ۵۰٪ مرگ و میر بیشتر نسبت به مجموعه انواع سرطان) است. بار

فشارخون است. همچنین CHF می تواند در نتیجه اختلال عملکرد دیاستولی - ناتوانی قلب برای شل شدن و پر شدن به میزان کافی نیز ایجاد شود، همانند هایپرتروفی شدید بطن چپ، فیبروز میوکارده، رسوب آمیلوئید، یا پریکاردیت فشاری (constrictive). در واقع، نارسایی قلب در افراد مسن، بیماران دارای دیابت، و زنان بیشتر ناشی از اختلال عملکرد دیاستولی است. مطالعات متعددی مطرح می کنند که ۴۰-۶۰٪ از موارد CHF ممکن است به علت اختلال عملکرد دیاستولی ایجاد شوند. نهایتاً نارسایی قلبی ممکن است به دلیل اختلال عملکرد دریچه ای (مثلاً در نتیجه اندوکاردیت) نیز به وجود آید یا در قلبی طبیعی که به صورت ناگهانی تحت فشار غیرطبیعی قرار گرفته (مثلاً در اثر اضافه بار مایع یا فشار) رخ دهد.

CHF زمانی روی می دهد که قلب نتواند خروجی کافی متناسب با نیازهای متابولیک بافت ها را تولید کند یا فقط در صورتی قادر به انجام این کار باشد که فشار پرشدگی به بیش از حد طبیعی برسد. در تعداد کمی از بیماران افزایش نیاز بافت ها به خون مثل هایپرتریوئیدی، یا ظرفیت پایین حمل اکسیژن مثل آنمی منجر به نارسایی قلبی (high-output failure) می گردد. شروع CHF می تواند ناگهانی باشد، مثلاً در صورت انفارکتوس وسیع میوکارده یا اختلال عملکرد حاد دریچه ای، اما در بسیاری از موارد، CHF به دلیل اثرات تجمیعی اضافه بار مزمن یا از دست رفتن پیشرونده میوکارده، به آرامی و بی سر و صدا ایجاد می شود.

در CHF، قلب نارسا نمی تواند خونی را که توسط گردش خون سیاهرگی به آن منتقل شده است، به میزان کافی پمپ کند. نتیجه آن افزایش حجم بطن در پایان دیاستول است که منجر به افزایش فشار در انتهای دیاستول و در نهایت افزایش فشار سیاهرگی می گردد. بنابراین برون ده قلبی ناکافی، که نارسایی رو به جلو نام دارد - تقریباً همیشه همراه با افزایش احتقان گردش خون وریدی، یعنی نارسایی رو به عقب است. در نتیجه، هر چند که مشکل اصلی در CHF، عملکرد ناقص قلب است ولی عملاً سایر اعضا در نهایت با ترکیبی از نارسایی رو به جلو و رو به عقب تحت تأثیر قرار می گیرند.

دستگاه قلبی عروقی تلاش می کند تا از طریق سازوکارهای هومئوستاتیک مختلف کاهش قدرت انقباضی میوکارده یا افزایش بار همدینامیک را جبران کند.

- مکانیسم فرانک - استارلینگ. حجم های پرکننده انتهای دیاستولی بالا، قلب را متسع کرده و سبب افزایش کشیدگی فیبرهای عضلانی قلب می گردند. این رشته های کشیده شده با قدرت بیشتری منقبض می شوند، بنابراین برون ده قلبی افزایش می یابد. در صورتی که بطن متسع قادر به

- نارسایی پمپ. در شایع ترین حالت، عضله قلب به طور ضعیفی منقبض گشته و حفرات به خوبی تخلیه نمی شوند - که به عنوان اختلال عملکرد سیستولی نامیده می شود. در بعضی موارد، عضله به طور کافی شل نمی شود تا اجازه دهد که بطن پر گردد، که نتیجه آن اختلال عملکرد دیاستولی است.

- انسداد جریان. ضایعاتی که از باز شدن دریچه جلوگیری می کنند (به عنوان مثال، تنگی دریچه آئورت آهکی شده) یا باعث افزایش فشار حفرات بطنی می شوند (به عنوان مثال، افزایش فشارخون سیستیمیک یا کوآرکتاسیون آئورت) می توانند باعث کار بیش از حد میوکارده گردند که باید خون را در برابر انسداد پمپ کند.

- جریان برگشتی. ضایعات دریچه ای که اجازه برگشت جریان خون را می دهند، شرایطی را به وجود می آورند که با هر انقباض، بار کاری افزایش یافته ای را به حفرات درگیر تحمیل می کنند.

- جریان شانت شده. نقایصی (مادرزادی یا اکتسابی) که به طور نامناسبی خون را از یک حفره به حفره دیگر منحرف می سازند، می توانند آریتمی به وجود آورند که باعث کاهش فرکانس انقباض یا کاهش خروجی مؤثر قلبی می گردد.

- اختلالات هدایت قلب. ضربان های ناهماهنگ قلبی یا مسیرهای هدایتی بلوک شده، می توانند آریتمی هایی را ایجاد کنند که فرکانس انقباض را کاهش دهند و یا برون ده مؤثر قلب را کم کنند.

- پارگی قلب یا رگ اصلی. از دست رفتن تداوم گردش خون (به عنوان مثال، زخم اسلحه از میان آئورت توراسیک) باعث از دست رفتن خون، شوک ناشی از افت فشارخون، و مرگ می شود.

نارسایی قلبی

به طور کلی به نارسایی قلبی، عنوان نارسایی احتقانی قلب یا CHF اطلاق می شود. CHF، نقطه پایانی شایع بسیاری از انواع بیماری های قلبی است و به طور معمول یک وضعیت پیشرونده است که دارای پیش آگهی بسیار ضعیفی است. فقط در ایالات متحده، حدود ۵ میلیون نفر درگیر به CHF هستند که نتیجه آن بیش از یک میلیون مورد بستری در بیمارستان و ۳۰۰,۰۰۰ مورد مرگ در سال به همراه هزینه مالی بیش از ۱۸ میلیارد دلار است. اغلب موارد نارسایی قلبی به دلیل اختلال عملکرد سیستولی - عملکرد انقباضی ناکافی میوکارده، می باشد که به طور مشخص پیامدی از بیماری ایسکمیک قلب یا افزایش

گسترش نمی‌یابد، میوکارد به آسیب ایسکمیک آسیب‌پذیر می‌گردد. به طور معمول، هایپرتروفی با طرح‌های تغییر یافته بروز ژن‌ها، که یادآور میوسیت‌های جنینی هستند، مانند تغییراتی در شکل غالب زنجیره سنگین میوزین تولید شده نیز همراه می‌باشد. بروز ژنی تغییر یافته ممکن است با تغییراتی در عملکرد میوسیتی همراه باشد که منجر به افزایش ضربان قلب و نیروی انقباضی گردد که هر دوی اینها برون‌ده قلب را بالا می‌برند، اما همچنین باعث مصرف اکسیژن قلبی بالاتری می‌شوند. در حضور ایسکمی و بار کاری که به طور مزمن افزایش یافته است، سایر تغییرات نامساعد، شامل، آپوپتوز میوسیتی، تغییرات اسکلت سلولی، و افزایش رسوب ماتریکس خارج سلولی (ECM) نیز در سرانجام رخ می‌دهند.

هایپرتروفی جبرانی قلبی پاتولوژیک، با افزایش مرگ و میر همراه است؛ در واقع، هایپرتروفی قلبی یک عامل خطر مستقل برای مرگ ناگهانی قلبی است. برعکس، هایپرتروفی دارای بار حجمی که به وسیله ورزش‌های هوازی منظم (هایپرتروفی فیزیولوژیک) ایجاد شده است، به طور معمول با افزایشی در دانسیته مویرگی، کاهش ضربان قلب در استراحت و کاهش فشارخون همراه است. این انطباق‌های فیزیولوژیک، مجموع مرگ و میر و ناتوانی قلبی عروقی را کاهش می‌دهند. در مقایسه، ورزش استاتیک (مثلاً، وزنه‌برداری) با هایپرتروفی فشاری همراه است و ممکن است آثار سودمند مشابهی نداشته باشد.

نارسایی سمت چپ قلب

نارسایی قلب می‌تواند به طور غالب سمت چپ یا راست قلب را متأثر سازد یا می‌تواند هر دو طرف را درگیر سازد. شایع‌ترین علل نارسایی قلب چپ، بیماری ایسکمیک قلبی (IHD)، افزایش فشارخون سیستمیک، بیماری دریچه میترال یا آئورت، و بیماری‌های اولیه میوکارد (مثلاً آمیلوئیدوز) می‌باشند. آثار ریخت‌شناسی و بالینی CHF سمت چپ از کاهش سیستمیک خونرسانی و افزایش فشار برگشتی در گردش خون ریوی نشأت می‌گیرند.

ریخت‌شناسی

قلب، یافته‌های ظاهری قلب به فرآیند بیماری زمینه‌ای مثل وجود انفارکتوس میوکارد یا بدشکلی‌های دریچه‌ای بستگی دارد. به استثنای نارسایی به علت تنگی دریچه میترال یا کاردیومیوپاتی تحدیدی (بعداً توضیح داده می‌شود) بطن چپ معمولاً هیپرتروفیک شده و می‌تواند دچار اتساع، گاه بسیار شدید باشد، اتساع بطن چپ می‌تواند باعث نارسایی

حفظ برون‌ده قلبی از این طرق باشد. گفته می‌شود که بیمار نارسایی قلبی جبران شده دارد. هر چند دیلاتاسیون بطنی به بهای افزایش فشار جدار قلب تمام می‌شود و منجر به افزایش نیاز میوکارد آسیب دیده به اکسیژن می‌گردد. با گذشت زمان، عضله نارسا دیگر نمی‌تواند خون را به اندازه کافی جهت تأمین نیازهای بدن پمپ نماید و در بیمار مرحله نارسایی قلبی جبران‌نشده ایجاد می‌گردد.

فعال‌شدن سیستم‌های نوروهومورال

○ آزادسازی نوروترانسمیتر نوراپی نفرین به وسیله سیستم عصبی اتونوم، ضربان قلب را افزایش می‌دهد و قابلیت انقباض میوکارد و مقاومت عروقی را بالا می‌برد.

○ فعال‌شدن سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون که باعث احتباس آب و نمک می‌شود (ازدیاد حجم در گردش) و تون عروقی را افزایش می‌دهد.

○ آزادسازی پپتید نatrioretic دهلیزی از طریق ایجاد دیورز و شل‌شدن عضله صاف عروقی سبب تعادل سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون می‌گردد.

● تغییرات ساختمانی میوکارد، شامل ازدیاد توده عضلانی. میوسیت‌های قلبی نمی‌توانند تکثیر شوند، اما می‌توانند با افزایش پرباری به وسیله گردهم‌آوردن تعداد زیاد سارکومرها - تغییری که با بزرگ‌شدن میوسیت‌ها (هایپرتروفی) همراه است - تطابق یابند (شکل ۱-۱۰).

○ در شرایط پرباری فشاری (به عنوان مثال، افزایش فشارخون یا تنگی دریچه)، سارکومرهای جدید به طور موازی به محور طولی میوسیت‌ها در مجاورت سارکومرهای موجود اضافه می‌گردند. بنابراین، افزایش قطر رشته عضلانی باعث هایپرتروفی متحدالمرکز (concentric) می‌شود - ضخامت دیوار بطنی بدون افزایش در اندازه حفره افزایش می‌یابد.

○ در وضعیت پرباری حجمی (به طور مثال، شانت‌ها یا نارسایی دریچه‌ای)، سارکومرهای جدید به طور سری به سارکومرهای موجود اضافه می‌گردند، بنابراین طول رشته عضلانی افزایش می‌یابد. نتیجتاً، بطن متسع می‌شود، و ضخامت جدار حاصله می‌تواند افزایش یافته، طبیعی، یا کاهش یافته باشد؛ بنابراین، وزن قلب - بیشتر از ضخامت جدار - بهترین وسیله اندازه‌گیری هایپرتروفی در قلب‌های دچار پرباری حجمی می‌باشد.

هایپرتروفی جبرانی برای میوسیت‌ها هزینه ایجاد می‌کند. نیاز به اکسیژن در میوکارد هایپرتروفی شده به علت توده سلولی افزایش یافته میوکارد، چند برابر می‌شود. به علت اینکه بستر مویرگی میوکارد هم‌گام با نیازهای افزایش یافته اکسیژن میوکارد



شکل ۱-۱۰. هایپرتروفی بطن چپ، با و بدون اتساع، در مقاطع عرضی دیده می شود. در مقایسه با قلب طبیعی (مرکز)، قلب دچار پریاری فشاری (چپ) توده زیاد، جدار ضخیم، و لومن کوچکتری دارد. قلب دچار پریاری حجمی (راست) توده زیاد، لومن بزرگ و اندازه بزرگ دارد، اما ضخامت دیواره آن طبیعی است.

تظاهرات بالینی

دیس پنه (کوتاهی نفس) در فعالیت معمولاً اولین و مشخص ترین نشانه نارسایی سمت چپ قلب می باشد. سرفه نیز به عنوان پیامدی از نشت مایع درون فضاهای هوایی، شایع می باشد. با پیشرفت نارسایی بیماران در حالت درازکش تنگی نفس را تجربه می کنند (ارتوپنه). علت این امر افزایش بازگشت وریدی اندام تحتانی و بالا رفتن دیافراگم در وضعیت خوابیده است. ارتوپنه با نشستن یا ایستادن بهبود می یابد و به همین دلیل این بیماران معمولاً در حالت نیمه نشسته می خوابند. در تنگی نفس حمله ای شبانه بیمار با تنگی نفس شدید و ناگهانی همراه با احساس خفگی از خواب بیدار می شود.

سایر تظاهرات نارسایی بطن چپ عبارتند از بزرگ شدن قلب (کاردیومگالی)، تاکی کاردی، شنیدن صدای سوم قلبی (S₃) و رال های ظریف در قواعد ریه (که به دلیل باز شدن آلوئول های ریوی ادماتو ایجاد می شود). با اتساع پیش رونده بطن، عضلات پاپیلاری به طرف بیرون جابجا شده و باعث رگورژیتاسیون میترا و ایجاد سوفل سیستولیک می گردند. متعاقباً اتساع مزمن دهلیز چپ می تواند باعث فیبریلاسیون دهلیزی (به صورت ضربان قلبی با بی نظمی نامنظم)^(۲) گردد. چنین انقباضات ناهماهنگ و آشفته دهلیزی، حجم ضربه ای بطن را کاهش

میترا و بزرگی دهلیز چپ گردد، که با افزایش بروز فیبریلاسیون دهلیزی همراه می باشد. تغییرات میکروسکوپی در نارسایی قلب، غیر اختصاصی هستند، و اساساً شامل هایپرتروفی میوسیتی با فیبروز بینابینی به درجات متغیر می باشد. ممکن است بر روی این پس زمینه ضایعات ضایعات دیگری سوار شوند که به ایجاد نارسایی قلبی کمک می کنند (به عنوان مثال، انفارکتوس میوکارد جدید یا قدیمی).

ریه. افزایش فشار سیاهرگ های ریوی در نهایت به صورت عقب گرد به مویرگ ها و شریان های ریه منتقل شده و باعث احتقان و خیز و همچنین افیوژن پلور در نتیجه افزایش فشار هیدروستاتیک در ونول های پلور احشایی می گردد. ریه ها سنگین و مرطوب می شوند و از لحاظ میکروسکوپی، مایع ترانسودا در اطراف عروق و بافت بینابینی، خیز دیواره های حبابچه ها و تجمع مایع در فضاهای آلوئولار دیده می شود. به علاوه، تعداد متغیری از گویچه های سرخ از مویرگ های نشت کننده به درون فضاهای آلوئولار وارد می شوند و در آنجا توسط ماکروفاژها فاگوسیت می گردند. متعاقباً تخریب و تجزیه گویچه های سرخ و هموگلوبین باعث ظهور ماکروفاژهای آلوئولی آکنده از هموسیدرین^(۱) - که سلول های نارسایی قلبی نامیده می شوند - می گردد که نشان دهنده دوره های قلبی ادم ریه هستند.

1- hemosiderin-lade alveolar macrophages

2- Irregularly irregular

هندي^(۱) می‌گویند (فصل ۳). فضاهای مرکز لوبولی محتقن با پارانشیم محیطی رنگ‌پریده و بدون احتقان احاطه شده است. در صورت همراهی نارسای سمیت چپ قلب، هیپوکسی شدید در مرکز لوبول‌ها منجر به نکروز مرکز لوبولی همراه با احتقان سینوزوئیدها می‌گردد. با طولانی‌شدن نارسای شدید سمت راست قلب، مراکز لوبول‌ها فیبروتیک شده و منجر به سیروز قلبی می‌گردد. نارسای سمیت راست قلب منجر به افزایش فشار سیاهرگ پورت و شاخه‌های آن شده (افزایش فشارخون پورت) و به همراه احتقان عروقی باعث ایجاد طحال بزرگ و تحت فشار می‌شود (اسپلنومگالی احتقانی). احتقان مزمن پاسبو جدار روده به همراه ادم می‌تواند آن قدر شدید باشند که باعث اختلال جذب مواد مغذی و داروها گردند.

حفرات پلور و پریکارد و پریتون. احتقان وریدی سیستمیک به علت نارسای قلب راست می‌تواند باعث ترانسودا (افیوژن) در فضاهای پلور و پریکارد گردد، اما معمولاً باعث ادم پارانشیم ریوی نمی‌گردد. افیوژن پلور، زمانی مشخص می‌گردد که افزایش در فشار ورید ریوی همانند افزایش فشار ورید سیستمیک ایجاد گردد. مانند آنچه در نارسای مرکب قلب راست و چپ روی می‌دهد. افیوژن پلور شدید (مثلاً: ۱ لیتر یا بیشتر) می‌تواند باعث آتلکتازی گردد، و با شیوع خیلی کم، افیوژن پریکارد قابل توجه (بیش از ۵۰۰ میلی‌لیتر) می‌تواند پرشدگی قلب را محدود ساخته و باعث نارسای قلبی گردد (در نتیجه تامپوناد). ترکیب احتقان کبدی (با یا بدون کاهش تولید آلبومین) و افزایش فشارخون پورت باعث نشت مایع به پریتون (آسیت) می‌گردد، افیوژن به درون حفرات مختلف بدن، به طور معمول سروزی به همراه محتوای کم پروتئین، و فقدان سلول‌های التهابی است.

بافت‌های زیرجلدی. ادم محیطی در قسمت‌هایی که وزن بدن را تحمل می‌کنند، مخصوصاً ادم مچ پا (pedal) و جلوی ساق پا (pretibial) شاه‌علامت نارسای قلب راست می‌باشند. در بیماران بستری، ادم بیشتر در ناحیه ساکرال دیده می‌شود. در موارد بسیار شدید ممکن است ادم حجیم و منتشر (آنازارک) دیده شود.

می‌دهد و همچنین می‌تواند باعث استاز گردد. خون راکد، مستعد تشکیل ترومبوز است (خصوصاً در زائده دهلیزی) که می‌تواند آمبولی بدهد و باعث سکته (stroke) و تظاهراتی از انفارکتوس در سایر اعضا گردد.

از نظر سیستمیک، برون‌ده کاهش یافته قلب باعث کاهش خونرسانی کلیوی می‌گردد که به نوبه خود محور رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون را هدف قرار داده و باعث افزایش فشار و حجم داخل عروقی می‌گردد (فصل ۳). متأسفانه، این آثار جبرانی، ادم ریوی را تشدید می‌کنند. با پیشرفت در کاهش خونرسانی کلیه، ازوتمی پره‌رنال ممکن است روی دهد، که با دفع ناکافی مواد زائد نیتروژنی و افزایش اختلالات متابولیک همراه می‌باشد. در CHF شدید، کاهش خونرسانی مغزی می‌تواند به صورت انسفالوپاتی هایپوکسیک به همراه تحریک‌پذیری، افت شناخت، و بیقراری که می‌تواند به سمت استوپور و کوما پیشروی کند، تظاهر یابد.

نارسای سمیت راست قلب

نارسای سمیت راست قلب معمولاً نتیجه نارسای سمیت چپ قلب می‌باشد. زیرا هرگونه افزایش فشار گردش خون ریوی باعث افزایش بار سمیت راست قلب می‌گردد. نارسای سمیت راست قلب به تنهایی نیز در بیماری‌های اندکی می‌تواند روی دهد. شایع‌ترین اینها هیپرتانسیون ریوی شدید است که باعث پاتولوژی قلب راست تحت عنوان کورپولمونل می‌گردد. در کورپولمونل هیپرتروفی و اتساع میوکارد محدود به دهلیز و بطن راست می‌باشد. البته به دلیل برجسته‌شدن سپتوم بطنی به داخل بطن چپ، اختلال عملکرد بطن چپ نیز رخ می‌دهد. نارسای قلب راست به تنهایی می‌تواند در بیماران دارای بیماری دریچه پولمونر یا تریکوسپید، یا بیماری مادرزادی قلب، مانند شانت‌های چپ به راست که باعث افزایش مزمن بار حجمی و فشاری می‌گردند، نیز روی می‌دهد.

تظاهرات بالینی و ریخت‌شناسی اصلی نارسای خالص سمیت راست قلب با نارسای سمیت چپ قلب متفاوت می‌باشند به این ترتیب که در نارسای خالص سمیت راست احتقان خون در سیاهرگ‌های سیستمیک و پورت قابل توجه بوده و احتقان ریوی مختصر است.

تظاهرات بالینی

برخلاف نارسای سمیت چپ قلب نارسای منفرد سمیت راست

ریخت‌شناسی

کبد و سیستم پورت، معمولاً اندازه و وزن کبد افزایش می‌یابد (هپاتومگالی احتقانی). در سطح مقطع برش کبدی، احتقان پاسبو قابل توجه دیده می‌شود که به آن کبد جوز

بیماری مادرزادی قلبی، ۶ تا ۸ تا از هر ۱۰۰۰ نوزاد زنده متولد شده را درگیر می سازد، و شیوع آن در نوزادان پره ماچور و نوزاد مرده متولد شده بالاتر است. به طور کلی، ۴۰,۰۰۰ کودک هر ساله در آمریکا با بدشکلی های قلبی قابل توجه از لحاظ بالینی به دنیا می آیند، و ۴۰,۰۰۰ تای دیگر هم بیماری تحت بالینی دارند. نقایصی که اجازه بلوغ و تولد زنده را می دهند، معمولاً تنها یک حفره یا یک ناحیه از قلب را درگیر می سازند. ۱۲ بیماری مسؤول ۸۵٪ از موارد بیماری قلبی مادرزادی هستند. شیوع آنها در جدول ۱-۱۰ نشان داده شده است.

به لطف پیشرفت های جراحی، تعداد بیمارانی که با بیماری مادرزادی قلبی زنده می مانند، به سرعت در حال افزایش است، که تنها بیش از ۱ میلیون نفر در آمریکا را شامل می شود. اگرچه، جراحی ممکن است اختلالات همدینامیک را اصلاح کند، قلب ترمیم شده به طور کامل طبیعی نمی شود، زیرا هایپرتروفی میوکارد و تغییر وضعیت قلب که توسط نقص مادرزادی ایجاد شده است، ممکن است غیر قابل برگشت باشد. به علاوه، تمامی جراحی های قلب باعث درجاتی از اسکار میوکارد می گردند. این تغییرات به طور ثانویه باعث آریتمی ها، ایسکمی، و اختلال عملکرد میوکارد می شوند، که گاهی سال های زیادی پس از اصلاح جراحی آشکار می گردند.

پاتوژنز

در بیشتر موارد، بیماری مادرزادی قلب از امبریوژن ناقص طی هفته های ۳ تا ۸، زمانی که ساختمان های اصلی قلبی - عروقی ایجاد می شوند، برمی خیزد که در ۹۰٪ موارد علت آن ناشناخته است. از عوامل اتیولوژیک شناخته شده، علل محیطی از قبیل عفونت سرخچه مادرزادی، تتراتوژن ها، دیابت مادر، و عوامل ژنتیکی بهتر مشخص شده اند. دخالت لوکوس های خاص ژنتیکی در انواع خانوادگی بیماری های مادرزادی قلب و نیز همراهی مشخص با ناهنجاری های خاص کروموزومی (مثل تری زومی ۱۳، ۱۵، ۱۸ و ۲۱ و سندرم ترنر) مشخص شده است.

ژن های متعددی در مورفوژن قلب دخیلند که با هم کار می کنند تا یک توالی پیچیده از وقایعی که به شدت تحت تنظیمند را طرح ریزی کنند. گام های کلیدی عبارتند از متعهد شدن سلول های پروژنیاتور به دودمان میوکارد، تشکیل و پیچ خوردگی لوله قلبی، تقسیم بندی و رشد حفرات قلبی، ایجاد دریچه های قلبی، و اتصال عروق بزرگ به قلب. هماهنگی مناسب این تغییر شکل های واضح به شبکه هایی از عوامل نسخه برداری و مسیرهای متعدد سیگنالی و مولکول ها، شامل Wnt، عامل رشد اندوتلیال عروقی

قلب با علایم تنفسی بسیار کمی همراه است. به جای آن تظاهرات بالینی مرتبط با احتقان سیاهرگ های سیستمیک و باب هستند که شامل بزرگی طحال و کبد، خیز محیطی، افیوژن پلورال و آسیت می باشند. احتقان وریدی و هایپوکسی کلیه ها و مغز به علت نارسایی قلب راست، نواقصی را ایجاد می کنند که با آنچه از کاهش خونرسانی توسط نارسایی قلب چپ ناشی می شود، قابل مقایسه می باشد.

قابل توجه آنکه بیشتر بیمارانی که دچار عدم جبران قلبی به صورت مزمن می گردند، مبتلا به CHF هر دو بطن بوده و در نتیجه علایم بالینی نارسایی سمت راست و چپ قلب را همزمان نشان می دهند. با پیشرفت نارسایی احتقانی قلب، به عنوان پیامدی از کاهش خونرسانی بافتی در نتیجه کاهش جریان رو به جلو و هم افزایش احتقان رو به عقب، سیانوز و اسیدوز واضح رخ می دهد.

خلاصه

نارسایی قلبی

- در صورتی که قلب توانایی ایجاد خونرسانی کافی متناسب با نیازهای متابولیک بافت های محیطی را نداشته باشد، CHF رخ می دهد. برون ده قلبی ناکافی معمولاً با افزایش احتقان گردش خون سیاهرگی مربوطه همراه است.
- نارسایی سمت چپ قلب اغلب ثانویه به بیماری ایسکمیک قلبی، هیپرتانسیون سیستمیک، بیماری دریچه میترا یا آئورت و بیماری اولیه میوکارد می باشد. علایم اساساً پیامدی از احتقان و خیز ریوی هستند. اگرچه کاهش خونرسانی سیستمیک می تواند باعث اختلال عملکرد کلیه و مغز گردد.
- نارسایی سمت راست قلب اغلب به دلیل نارسایی سمت چپ قلب و با شیوع کمتر ناشی از اختلالات اولیه ریوی است. به طور عمده علایم و نشانه ها با ادم محیطی و احتقان احشاء مرتبط می باشند.

بیماری های مادرزادی قلب

بیماری های مادرزادی قلب ناهنجاری های قلب یا عروق بزرگ می باشند که در زمان تولد وجود دارند. اینها ۲۰٪ تا ۳۰٪ از تمامی نقایص تولد را شامل می شوند و طیف وسیعی از مالفورمسیون ها از آنومالی های شدید که با بقای داخل رحمی یا حوالی تولد منافات دارند گرفته تا ضایعاتی خفیف که تنها نشانه هایی خفیف را در زمان تولد ایجاد می کنند، یا کاملاً در طول عمر بدون تشخیص باقی می مانند را شامل می شوند.

به عنوان شرکای مهم شناخته شده‌اند. محتمل است که حتی استرس‌های محیطی گذرا در مقاطع بحرانی به طور زودرس در حاملگی می‌توانند باعث تغییرات خفیف در فعالیت عامل نسخه‌برداری، سیگنال‌دهی داخل سلولی، یا گرایان‌های مورفونیک گردند که ممکن است نقایصی را که توسط جهش‌های قابل توارث ایجاد می‌شوند، در طی چند نسل ظاهر کنند.

تظاهرات بالینی

اختلالات ساختمانی متنوع در بیماری قلبی مادرزادی می‌توانند بر پایه پیامدهای همودینامیک و بالینشان به ۳ گروه اصلی طبقه‌بندی شوند: (۱) مالفورماسیون‌هایی که منجر به شانت چپ به راست می‌شوند. (۲) مالفورماسیون‌هایی که منجر به شانت راست به چپ می‌شوند (بیماری‌های قلبی مادرزادی سیانوتیک). (۳) مالفورماسیون‌هایی که منجر به انسداد می‌شوند.

شانت ارتباط غیرطبیعی بین حفرات یا عروق خونی است. به دلیل اختلاف فشار، شانت‌ها امکان عبور خون از چپ به راست قلب (یا برعکس) را فراهم می‌کنند.

- با شانت راست به چپ پوست به رنگ آبی تیره در می‌آید (سیانوز). علت این امر میان‌بر زدن گردش خون ریوی و ورود خون با اکسیژن کم به گردش خون سیستمیک می‌باشد.
- برعکس، شانت‌های چپ به راست جریان خون ریوی را افزایش داده و (حداقل در ابتدا) منجر به سیانوز نمی‌شوند. البته، به دلیل اینکه گردش خون کم فشار و کم مقاومت ریوی با حجم و فشار بالایی مواجه می‌شود، این شرایط باعث تغییرات تطابقی می‌گردند که مقاومت عروق ریوی را برای حمایت از بستر ریوی افزایش می‌دهد، در نهایت هیپرتروفی بطن راست و عاقبت نارسایی ایجاد می‌شود. با گذشت زمان، مقاومت بالای ریوی می‌تواند شانت معکوس (راست به چپ) و سیانوز دیررس را نیز ایجاد کند.
- بعضی آنومالی‌های مادرزادی با تنگ‌کردن حفرات، دریچه‌ها یا عروق خونی بزرگ، جریان خون عروقی را مسدود می‌کنند، به مالفورماسیونی که به وسیله انسداد کامل مشخص می‌گردد، آترزی نیز اطلاق می‌شود. در بعضی اختلالات (مثل تترالوژی فالو) یک انسداد (تنگی دریچه ریوی) می‌تواند با یک شانت (راست به چپ از طریق نقص سپتوم بطنی، VSD) همراهی داشته باشد.

جدول ۱-۱۰. شیوع ناهنجاری‌های مادرزادی قلبی

ناهنجاری	بروز در هر ۱ میلیون تولد زنده	درصد
✓ نقص دیواره بطنی	۴۴۸۲	۴۲
✓ نقص دیواره دهلیزی	۱۰۴۳	۱۰
✓ تنگی دریچه ریوی	۸۳۶	۸
✓ مجرای شریانی باز	۷۸۱	۷
✓ تترالوژی فالو	۵۷۷	۵
✓ کوآرکتاسیون آئورت	۴۹۲	۵
✓ نقایص دیواره دهلیزی بطنی	۳۹۶	۴
✓ تنگی دریچه آئورت	۳۸۸	۴
✓ جابجایی سرخرگ‌های بزرگ	۳۸۸	۴
✓ تنه شریانی	۱۳۶	۱
✓ اتصال غیرطبیعی تمام سیاهرگ‌های ریوی	۱۲۰	۱
✓ آترزی دریچه‌تری‌کوسپید	۱۱۸	۱
مجموع	۹۷۵۷	

(VEGF)^(۱)، پروتئین مورفونیک استخوان (BMP)^(۲)، فاکتور رشد تغییر شکل بتا (TGF- β)^(۳)، عامل رشد فیبروبلاست، و مسیرهای Notch بستگی دارد. همچنین آنچه برای مورفونز قلب اساسی است، فشار مکانیکی است که از طریق جریان خون نبض‌دار ایجاد می‌گردد که به نوعی توسط سلول‌های قلبی و عروقی در حال تکامل احساس می‌شود.

از آنجایی که ساخت یک قلب طبیعی، شامل مراحل زیادی است، حتی اختلالات خفیف هم می‌توانند تأثیری منفی بر روی نتیجه داشته باشند. اکثر نقایص ژنتیکی شناخته شده، جهش‌های اتوزومی غالب هستند که باعث از دست رفتن (گاه‌ها به دست آوردن) عملکرد یک عامل خاص می‌گردند (جدول ۱-۲). جهش‌های متعدد، عوامل نسخه‌برداری را درگیر می‌سازند. به عنوان مثال، نقایص سپتوم دهلیزی و بطنی (به ترتیب ASDs و VSDs) و/یا نقایص هدایتی ممکن است در اثر جهش‌های فاکتور نسخه‌برداری، مانند جهش‌های TBX5 در سندرم Holt-Oram و جهش‌های NKX2.5 و GATA4 در موارد اسپورادیک بدون سندرم ایجاد گردند. سایر اختلالات (مثلاً سندرم Noonan) با جهش‌هایی در آبشارهای سیگنالی داخل سلولی که سبب فعالسازی ذاتی می‌شوند، همراه می‌باشند. میکرو RNAها و همچنین تغییرات اپی‌ژنتیک (مثلاً متیلاسیون DNA)، نیز به طور فزاینده‌ای

1- Vascular endothelial growth factor
2- Bone morphogenetic protein
3- Transforming growth factor- β

جدول ۲-۱۰. نمونه‌های منتخب از نقایص ژنی مرتبط با بیماری مادرزادی قلب*

اختلال	ژن(ها)	عملکرد محصول ژنی
غیرسندرمی		
ASD یا نقایص هدایتی	NKX2.5	فاکتور نسخه‌برداری
ASD یا VSD	GATA4	فاکتور نسخه‌برداری
تترالوژی فالو	NKX2.5 یا ZFPM2	فاکتورهای نسخه‌برداری
سندرمی +		
سندرم Allagille - تنگی شریان ریوی یا تترالوژی فالو	NOTCH2 یا JAG1	گیرنده‌ها یا پروتئین‌های سیگنال‌دهنده
سندرم PDA-Char	TFAP2B	فاکتور نسخه‌برداری
سندرم ASD, VSD, PDA یا هایپوپلازی سمت راست	CHD7	پروتئین متصل شونده به هلیکاز
قلب		
سندرم ASD, VSD, یا انسداد مسیر خروج جریان	TBX1	فاکتور نسخه‌برداری
سندرم ASD, VSD, یا نقص هدایتی	TBX5	فاکتور نسخه‌برداری
سندرم Noonan - استنوز دریچه پولمونر، VSD، یا کاردیومیوپاتی	KRAS, SOS1 و PTPN11	پروتئین‌های سیگنال‌دهنده
هایپرتروفیک		

* توجه کنید که جهش‌های متفاوت می‌توانند فنوتیپ یکسانی را ایجاد کنند، و همان جهش‌ها در برخی ژن‌ها می‌توانند فنوتیپ‌های متعدد ایجاد کنند (مانند NKX2.5). خیلی از این ضایعات مادرزادی می‌توانند به طور اسپورادیک بدون جهش ژنتیکی ویژه‌ای روی دهند. + تنها تظاهرات قلبی سندرم فهرست شده است؛ سایر تغییرات اسکلتی، صورتی، عصبی، و احشایی ذکر نشده است. ASD، نقص دیواره دهلیزی؛ CHARGE، کلوبوم خلفی، نقص قلبی، آنژری کوان، عقب‌ماندگی، آنومالی‌های گوش و زنیال؛ PDA، مجرای شریانی باز؛ VSD، نقص دیواره بطنی.

سرانجام، منجر به هیپرتانسیون ریوی شده و به طور ثانویه فشار سمت راست از سمت چپ بیشتر می‌شود و در این موقع جریان خون معکوس روی می‌دهد که باعث ایجاد شانت راست به چپ و پیشرفت سیانوز می‌گردد. معکوس شدن جریان خون و شانت خون غیراکسیژنه به گردش خون سیستمیک سندرم آیزنمنگر نامیده می‌شود. به دنبال ایجاد هیپرتانسیون قابل توجه ریوی، نقایص ساختمانی مادرزادی قلب، غیرقابل برگشت می‌گردند. علت مداخله زودرس جراحی (یا حتی غیرجراحی) نیز همین است.

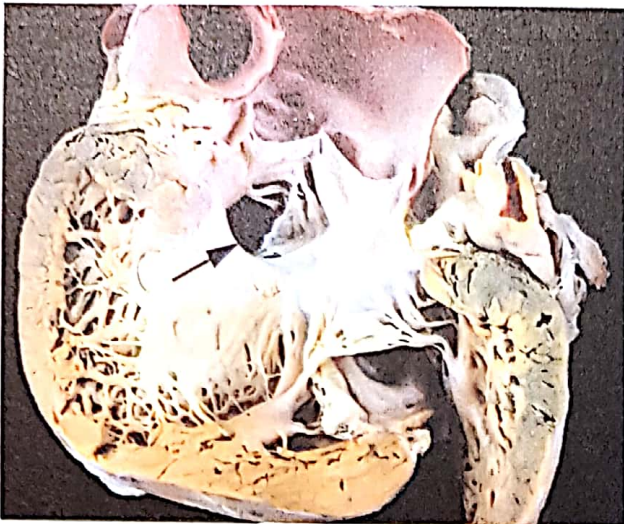
نقایص دیواره دهلیزی و سوراخ بیضی باز

طی تکامل قلب طبیعی، ارتباط بین دهلیز راست و چپ از طریق یک سری از روزنه‌ها باقی می‌ماند (اولیه و ثانویه) که عاقبت تبدیل به سوراخ بیضی می‌گردند؛ این آرایش اجازه می‌دهد تا خون اکسیژن‌دار از گردش خون مادر از دهلیز راست به چپ جریان یابد و باعث نگهداری و تقویت تکامل جنینی گردد. در مراحل آخر تکامل داخل رحمی، فلاپ‌های بافتی (سپتوم اولیه

همودینامیک تغییر یافته در بیماری مادرزادی قلب، معمولاً باعث دیلاتاسیون حفره یا هایپرتروفی دیواره می‌گردد. به هر حال، بعضی از نقایص باعث کاهش توده عضلانی یا اندازه حفره می‌گردند؛ که اگر قبل از تولد روی دهد، هایپوپلازی و اگر پس از تولد ایجاد گردد، آتروفی خوانده می‌شود.

شانتهای چپ به راست

شانتهای چپ به راست شایع‌ترین مالفورماسیون مادرزادی قلب هستند. آنها شامل نقایص سپتوم دهلیزی (ASDها) و نقایص سپتوم بطنی (VSDها) و مجرای شریانی باز (PDA) می‌باشند (شکل ۲-۱۰). ASDها، به صورت معمول تنها حجم خروجی خون ریوی و بطن راست را افزایش می‌دهند ولی VSDها و PDAها منجر به افزایش جریان و فشار خون ریوی می‌گردند. تظاهرات این شانت‌ها از نظر شدت از بدون هیچ علامتی تا نارسایی قلبی برق‌آسا متغیر می‌باشند. سیانوز تابلوی اولیه این نقایص نمی‌باشد، هر چند شانت چپ به راست طول کشیده به همراه پرباری فشاری و حجمی



شکل ۳-۱۰. نقص دیواره بطنی از نوع غشایی (پیکان).

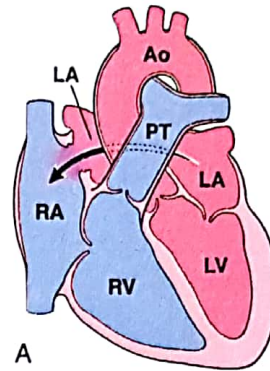
رشد سپتوم ثانویه برای بستن سوراخ دوم ناکافی است.

ریخت‌شناسی

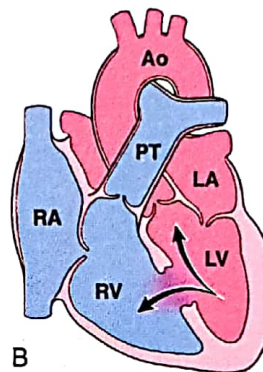
ASD های استیوم ثانویه (۹۰٪ از ASD ها) به صورت نقصی با دیواره صاف در مجاورت سوراخ بیضی ظاهر می‌گردند. این بیماری معمولاً به تنهایی و بدون همراهی ناهنجاری‌های قلبی دیگر رخ می‌دهد. ضایعات واضح از نظر همودینامیک با اتساع دهلیز و بطن راست، هیپرتروفی بطن راست و اتساع سرخرگ ریوی همراهند. اینها اثرات افزایش حجم مزمن را منعکس می‌کنند. **ASD های استیوم اولیه** (که ۵٪ از این نقایص را شامل می‌شود) در پایین‌ترین قسمت سپتوم دهلیزی قرار داشته و می‌توانند با ناهنجاری‌های درجهٔ میترا و تری‌کوسپید همراه باشند. این امر ارتباط نزدیک بین تکامل سپتوم اولیه و بالشتک‌های اندوکاردی را نشان می‌دهد. در موارد شدیدتر، نقایص اضافی ممکن است شامل یک VSD و یک کانال دهلیزی - بطنی مشترک باشد. **ASD های سینوس وریدی** (که ۵٪ دیگر موارد را شامل می‌شود) در قسمت فوقانی سپتوم دهلیزی قرار دارند و اغلب با اختلالات تخلیهٔ وریدهای ریوی به داخل دهلیز راست یا ورید اجوف فوقانی همراهی دارند.

خصوصیات بالینی

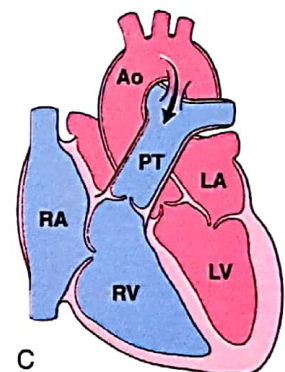
اکثر ASD ها تا دوران بزرگسالی، بدون علامتند. هر چند که



ASD



VSD



PDA

شکل ۲-۱۰. شانت‌های شایع چپ به راست مادرزادی (پیکان‌ها، جهت جریان خون را نشان می‌دهند). (A) نقص دیوارهٔ دهلیزی (ASD). (B) نقص دیوارهٔ بطنی (VSD). (C) مجرای شریانی باز (PDA). AO: آئورت؛ LA: دهلیز چپ؛ PT: تنه پولمونر؛ RA: دهلیز راست؛ RV: بطن راست.

و سپتوم ثانویه^(۱) رشد می‌کنند تا سوراخ بیضی را ببندند، و در ۸۰٪ از موارد، فشارهای بالای سمت چپ قلب که در زمان تولد ایجاد می‌شود، به طور دائمی سپتوم را در برابر سوراخ بیضی جوش می‌دهند. در ۲۰٪ باقیمانده سوراخ بیضی باز^(۲) می‌ماند. اگرچه، سایز فلاپ برای پوشش سوراخ کافی است ولی سپتوم باز می‌تواند به طور بالقوه به جریان خون راست به چپ به طور گذرا اجازه عبور دهد. آمبولی پارادوکسیکال، که به صورت آمبولی وریدی (مثلاً از وریدهای عمقی پا) که به گردش خون شریانی سیستمیک وارد می‌شوند، تعریف می‌گردد، ممکن است در صورت افزایش فشارهای دهلیزی سمت راست مثلاً در صورت افزایش فشار خون پولمونر یا یک مانور والسالوا در حین عطسه یا حرکات روده نیز روی دهد.

برخلاف یک سوراخ بیضی باز، یک ASD سوراخ ثابت غیرطبیعی در سپتوم دهلیزی است که اجازه می‌دهد خون به طور نامحدود بین حفرات دهلیزی جریان یابد. عمدهٔ ASD ها (۹۰٪)، نقایص استیوم ثانویه^(۳) نیز نامیده می‌شوند که در آن

1- Septum primum and septum secundum

2- Patent foramen ovale

3- Ostium secundum

خصوصیات بالینی

VSD های کوچک ممکن است بدون علامت باشند و تقریباً نیمی از آنها که در قسمت عضلانی سپتوم قرار دارند، در دوران نوزادی یا کودکی به صورت خودبخود بسته می شوند. نقایص بزرگتر که باعث شانت چپ به راست مزمن شدیدی می گردند اغلب دچار عوارض VSD از قبیل هیپرتانسیون ریوی و نارسایی احتقانی قلب می گردند. در مبتلایان به VSD در مقایسه با ASD، هیپرتانسیون پیشرونده ریوی، معکوس شدن شانت و سیانوز زودتر رخ می دهد و شایع تر است. بنابراین اصلاح زودرس جراحی این ضایعات ضروری است. نقایص کوچک یا متوسط که باعث ایجاد ضایعات جهنده در بطن راست می گردند - که می توانند آسیب اندوتلیال ایجاد کنند - نیز خطر ایجاد اندوکاردیت عفونی را افزایش می دهند.

مجرای شریانی باز

مجرای شریانی از شریان ریوی چپ برمی خیزد و در سمت دیستال به مبدأ شریان ساب کلارین چپ به آئورت می پیوندد. در دوران زندگی جنینی، مجرای شریانی امکان جریان یافتن خون از سرخرگ ریوی به آئورت را فراهم کرده و در نتیجه ریه های بدون اکسیژن را میبازد. مدت زمان کمی بعد از تولد در نوزاد ترم سالم، مجرا منقبض می گردد و از نظر عملکردی پس از ۱ تا ۲ روز بسته می شود، این تغییرات در پاسخ به افزایش اکسیژن رسانی شریانی، کاهش مقاومت گردش خون ریوی و کاهش موضعی سطح پروستاگلاندین E₂، روی می دهند. انسداد کامل در طی چند ماه اول زندگی خارج رحمی رخ می دهد و تنها یک رشته از بافت فیبروزی باقیمانده بر جای می ماند که به لیگامان شریانی^(۱) معروف است. در اثر هیپوکسی (مرتبط با زجر تنفسی یا بیماری قلبی)، انسداد مجرا با تأخیر صورت می گیرد یا مجرا اصلاً بسته نمی شود. PDA ها حدود ۷٪ ضایعات مادرزادی قلب را تشکیل می دهند (جدول ۱-۱۰ و شکل ۲-۱۰) و اکثریت آنها (۹۰٪)، نقایص منفرد می باشند.

خصوصیات بالینی

PDA ها شانت های پرفشار چپ به راست بوده که سوفل های خشن و "شبییه ماشینی" تولید می کنند. عموماً، یک PDA کوچک نشانه ای به وجود نمی آورد، اگرچه نقایص بزرگتر سرانجام می توانند باعث سندرم Eisenmenger به همراه سیانوز و نارسایی احتقانی قلب گردند. شانت با فشار بالا نیز بیماران درگیر را نسبت به ایجاد اندوکاردیت عفونی مستعد

VSD شایع ترین مالفورماسیون مادرزادی در زمان تولد است (جدول ۱-۱۰) ولی بسیاری از آنها به صورت خودبخود بسته می شوند. در نتیجه، ASD (که احتمال بسته شدن خودبخود آن کمتر است) شایع ترین نقص مادرزادی است که برای اولین بار در زمان بزرگسالی شناسایی می گردد. ASD ها در ابتدا به دلیل فشار پایین تر گردش خون ریوی و سمت راست قلب باعث شانت چپ به راست خون می گردند. در کل این نقایص به خوبی تحمل می شوند مخصوصاً اگر قطر کمتر از ۱ سانتی متر داشته باشند. البته ضایعات بزرگتر نیز معمولاً تا دوران کودکی هیچ علامتی ایجاد نمی کنند. با گذشت زمان، پرفشاری حجمی و فشاری مزمن می تواند باعث هیپرتانسیون ریوی گردد. بستن ASD به طور جراحی یا داخل عروقی برای برگرداندن ناهنجاری های همودینامیک و پیشگیری از نارسایی قلبی، ایجاد آمبولی متناقص و بیماری برگشت ناپذیر عروق ریوی انجام می شود. میزان مرگ و میر پایین است و میزان بقای بیماران بعد از جراحی قابل مقایسه با جمعیت طبیعی است.

نقایص دیواره بطنی

نقایص در سپتوم بطنی باعث شانت چپ به راست می گردند و شایع ترین آنومالی مادرزادی قلب در زمان تولد هستند (جدول ۱-۱۰ و شکل ۳-۱۰). سپتوم بطنی به صورت طبیعی از اتصال یک تیغه عضلانی که از نوک قلب به سمت بالا می آید و یک قسمت غشایی نازکتر که از بالشتک های اندوکاردی به سمت پایین می آید، ایجاد می شود. قسمت قاعده ای (غشایی)، آخرین قسمت سپتوم است که تشکیل می گردد و محل تقریباً ۹۰٪ VSD ها می باشد. هر چند که در زمان تولد از ASD ها شایع ترند ولی بیشتر VSD ها به صورت خودبخود در دوران کودکی بسته شده و در نتیجه بروز کلی آن در بزرگسالی کمتر از ASD ها است. تنها ۲۰٪ تا ۳۰٪ از VSD ها به صورت منفرد می باشند، اکثراً با سایر مالفورماسیون های قلبی همراهی دارند.

ریخت شناسی

اندازه و محل VSD ها متغیر است (شکل ۳-۱۰) و از نقایص کوچک در سپتوم غشایی تا نقایص بزرگ که تمام دیواره داخل بطنی را مبتلا می کنند، متغیرند. در صورتی که این نقایص با شانت چپ به راست قابل توجه همراه باشند، بطن راست دچار هیپرتروفی شده و اغلب متسع می گردد و به دلیل حجم بالاتری از خون خارج شده از بطن راست، قطر سرخرگ ریوی نیز افزایش می یابد. تغییرات عروقی مشخصه هیپرتانسیون ریوی شایع هستند (فصل ۱۲).

1- ligamentum arteriosum

سیانوتیک، تترالوژی فالو و جابجایی عروق بزرگ می‌باشند (شکل ۴-۱۰). پیامدهای بالینی سیانوز سیستمیک شدید، شامل: چماقی شدن نوک انگشتان دست و پا (استوآرتروپاتی هایپرتروفیک)، پلی‌سایتمی، و آمبولی‌های متناقض (پارادوکسیکال) می‌باشند.

تترالوژی فالو

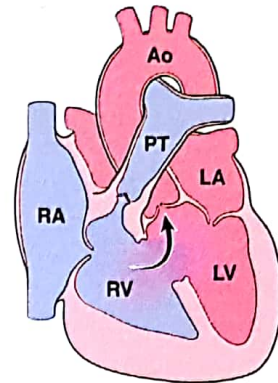
تترالوژی فالو، شایع‌ترین علت بیماری قلبی مادرزادی سیانوتیک است و تقریباً ۵٪ از تمامی مالفورمسیون‌های مادرزادی قلبی را شامل می‌شود (جدول ۱-۱۰). ۴ خصوصیت اصلی آن عبارتند از: (۱) VSD، (۲) انسداد مسیر خروجی قلب راست (تنگی ساب‌پولمونر)؛ (۳) سوار شدن آئورت بر روی VSD؛ و (۴) هایپرتروفی بطن راست (شکل A، ۴-۱۰). تمامی تظاهرات تترالوژی فالو در نتیجه جابجایی قدامی - فوقانی سپتوم اینفاندیبولار است که باعث جدا شدن غیرطبیعی بین تنه پولمونر و ریشه آئورت می‌گردد.

ریخت‌شناسی

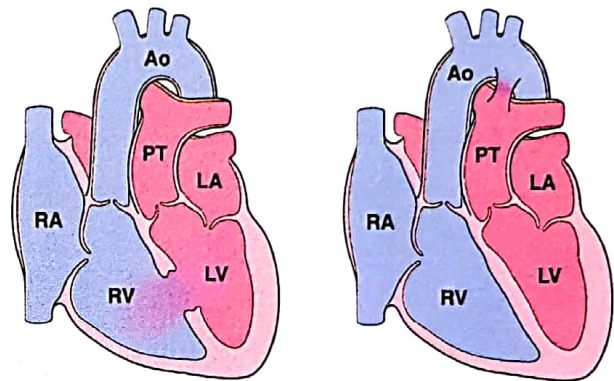
در نتیجه هایپرتروفی بطن راست، قلب بزرگ و شکل چکمه^(۱) است، بخش پروگزیمال آئورت متسع است؛ در حالی که تنه پولمونر هایپوپلاستیک می‌باشد. حفرات سمت چپ قلب، اندازه طبیعی دارند، در حالی که دیواره بطن راست به طور قابل ملاحظه‌ای هایپرتروفی شده است، حتی گاهی از ضخامت بطن چپ هم پیشی می‌گیرد. VSD، معمولاً بزرگ است و در مجاورت قسمت غشایی سپتوم بین‌بطنی قرار دارد؛ دریچه آئورت بلافاصله بالای VSD قرار گرفته (overriding aorta) و مکان اصلی برای خروج جریان خون از هر دو بطن می‌باشد. انسداد خروجی جریان بطن راست، اغلب به علت باریک‌شدگی اینفاندیبولوم است (تنگی ساب پولمونر) اما می‌تواند در اثر تنگی دريچه پولمونر یا آترزی کامل دريچه و شریان‌های پولمونر پروگزیمال نیز ایجاد شود. در چنین مواردی، PDA پایدار یا شریان‌های برونکیال متسع، تنها راه رسیدن خون به ریه‌ها هستند.

خصوصیات بالینی

پیامدهای همودینامیک تترالوژی فالو، شانت راست به چپ، جریان خون کاهش یافته ریوی، و حجم‌های آئورتی افزایش یافته می‌باشند. شدت علائم بالینی به میزان زیادی به درجه



A Classic tetralogy of Fallot



With VSD

Without VSD

B Complete transposition

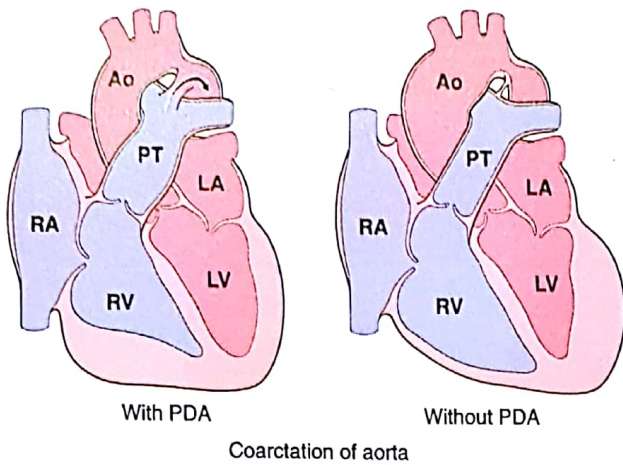
شکل ۴-۱۰. شانت‌های مادرزادی شایع راست به چپ (بیماری مادرزادی قلبی سیانوتیک). A) تترالوژی فالو (پیکان جهت جریان خون را نشان می‌دهد). B) جابجایی عروق بزرگ با یا بدون VSD. AO: آئورت؛ LA: دهلیز راست؛ LV: بطن چپ، PT: تنه پولمونر؛ RA: دهلیز راست، RV: بطن راست.

می‌سازد. در حالی که توافقی کلی وجود دارد که PDAهای منفرد باید به زودی در اوایل زندگی بسته شوند، حفظ مجرای باز (به وسیله تجویز پروستاگلندین E) می‌تواند در مواقعی که PDA تنها وسیله نگهداری جریان خون سیستمیک یا پولمونر است (مثلاً: در نوزادان دچار آترزی پولمونر یا آئورت) نجات‌دهنده باشد.

شانت‌های راست به چپ

مالفورمسیون‌های قلبی همراه با شانت‌های راست به چپ به وسیله سیانوز زودرس افتراق داده می‌شوند. علت وقوع این وضعیت این است که خونی که اکسیژن کمی دارد از سمت راست قلب، مستقیماً به گردش خون شریانی جریان می‌یابد. دو تا از مهم‌ترین وضعیت‌های همراه با بیماری قلبی مادرزادی

1- boot-shaped



شکل ۵-۱۰. کوآرکتاسیون آئورت (نوع شیرخوارگی یا پره داکتال) با و بدون مجرای شریانی باز (PDA) (شکل بالغین یا پست داکتال)؛ پیکان جهت جریان خون را نشان می دهد. Ao: آئورت، LA: دهلیز چپ، LV: بطن چپ، PT: تنه شریان ریوی، RA: دهلیز راست، RV: بطن راست.

خصوصیات بالینی

تظاهر برجسته TGA سیانوز می باشد. پیش آگهی وابسته به شدت شانت، درجه هیپوکسی بافتی و توانایی بطن راست جهت حفظ فشار سیستمیک است. بدون جراحی (حتی در صورت وجود شانت پایدار)، اکثر بیماران دارای جابجایی عروق بزرگ اصلاح نشده طی ماه های اول عمر فوت می کنند. به هر حال، تکنیک های جراحی پیشرفته، در حال حاضر اجازه ترمیم قطعی را می دهند و چنین بیمارانی اغلب تا بزرگسالی زنده می مانند.

ضایعات انسدادی

انسداد مادرزادی جریان خون می تواند در سطح دریچه های قلب یا دورتر در داخل عروق بزرگ رخ دهد. انسداد می تواند پروگزیمال به دریچه نیز رخ دهد مثل تنگی زیر پولمونر که در تترالوژی فالو رخ می دهد. نمونه های نسبتاً شایع انسدادهای مادرزادی عبارتند از تنگی دریچه ریوی، تنگی یا آترزی دریچه آئورت و کوآرکتاسیون آئورت.

کوآرکتاسیون آئورت

کوآرکتاسیون (باریک شدگی، یا تنگی) آئورت، شکلی شایع از بیماری مادرزادی انسدادی قلبی است (جدول ۱-۱۰). مردان، دو برابر زنان درگیر می شوند، اگرچه زنان دچار سندرم ترنر به طور شایعی کوآرکتاسیون دارند. دو شکل کلاسیک

انسداد خروجی جریان ریوی بستگی دارد؛ حتی بدون درمان، بعضی از بیماران می توانند تا بزرگسالی زنده بمانند. بنابراین، اگر انسداد پولمونر خفیف باشد، وضعیت مشابه یک VSD تنهاست زیرا فشار بالای سمت چپ تنها باعث شانت چپ به راست بدون سیانوز می شود. با شیوع بیشتر، درجات شدیدتری از تنگی پولمونر باعث سیانوز زودرس می گردد. به علاوه، وقتی کودک رشد می کند و اندازه قلب افزایش می یابد، سوراخ پولمونر به همان نسبت بسط نمی یابد که باعث وخامت پیشرونده تنگی عملکردی می گردد. خوشبختانه، تنگی مسیر خروجی پولمونر سیستم عروقی ریوی را از پرباری های حجمی و فشاری محافظت می کند، بنابراین افزایش فشارخون ریوی ایجاد نمی شود، و نارسایی بطن راست نادر است. با این حال، در بیماران پیامدهای معمول بیماری سیانوتیک قلبی ایجاد می گردد، مانند پلی سایتمی (به علت هایپوکسی) به همراه هایپرویسکوزیتی همراه و استئوآرتروپاتی هایپرτροφیک؛ شانت راست به چپ، خطر اندوکاردیت عفونی و آمبولیزاسیون سیستمیک را نیز افزایش می دهد. ترمیم کامل جراحی در تترالوژی فالو کلاسیک امکان پذیر است، اما در صورت وجود آترزی پولمونر پیچیده تر می باشد.

جابجایی سرخرگ های بزرگ

جابجایی سرخرگ های بزرگ اتصال ناهماهنگ بطن ها به مسیر خروجی آنها می باشد. نقص جنین شناسی موجود باعث تشکیل غیرطبیعی سپتوم تنه ای و آئورتوپولمونر شده که منجر به منشعب شدن آئورت از بطن راست و سرخرگ ریوی از بطن چپ می گردد (شکل ۴B-۱۰). اتصال دهلیز به بطن طبیعی (هماهنگ) است و دهلیز راست به بطن راست و دهلیز چپ به بطن چپ متصل می شود.

نتیجه عملکردی، جدایی گردش خون ریوی و سیستمیک است و در صورتی که شانتی مانند VSD جهت مخلوط شدن کافی خون و انتقال خون اکسیژن دار به آئورت وجود نداشته باشد، با حیات بعد از تولد منافات خواهد داشت. در واقع VSD ها در ۱/۳ موارد روی می دهند و شانت های پایداری را به وجود می آورند (شکل ۴B-۱۰). هایپرتروفی واضح بطن راست وجود دارد، چرا که این حفره به عنوان بطن سیستمیک عمل می کند، بطن چپ آتروفیک است، چون خون را تنها به جریان ریوی با مقاومت پایین پمپ می کند. بعضی از بیماران دارای جابجایی عروق بزرگ یک سوراخ بیضی باز یا PDA دارند که اجازه می دهد خون اکسیژن دار به آئورت برسد، اما اینها تمایل به بسته شدن دارند، در نتیجه چنین نوزادانی به طور معمول به مداخله جراحی فوری در طی چند روز اول عمر نیاز دارند.



شکل ۶-۱۰. کوارکتاسیون آئورت، نوع بعد از مجرا. در این تصویر منطقه کوارکتاسیون به صورت تنگی سگمنتال آئورت دیده می‌شود (پیکان). این ضایعات معمولاً در مقایسه با کوارکتاسیون‌های پیش مجرای در مراحل دیرتری از زندگی ظاهر می‌کنند. به آئورت صعودی و شاخه‌های عروقی اصلی متسع سمت چپ کوارکتاسیون توجه کنید. خون‌رسانی اندام تحتانی عمدتاً از طریق عروق جانبی متسع و پیچ خورده انجام می‌شود.

متسع بین‌دنده‌ای و پستانی داخلی ایجاد می‌گردد. عبور جریان خون از طریق این عروق در رادیوگرافی می‌تواند به صورت "خوردگی"^(۵) دیده می‌شود. در اکثر موارد، کوارکتاسیون‌های واضح با سوفل‌های سیستمی و گاهی با لرزه‌های قابل لمس همراه می‌باشند. اتساع توسط بالون یا برداشتن از طریق جراحی به همراه آناستوموز انتها به انتها (یا جایگزینی سگمان آئورت درگیر با یک گرافت پروستتیک) نتایج عالی به همراه دارند.

خلاصه

بیماری‌های مادرزادی قلب

- بیماری‌های مادرزادی قلب با نقایص حفرات قلب و عروق بزرگ ظاهر می‌یابند. هر یک از این بیماری‌ها باعث شانت خون بین گردش خون راست و چپ یا انسداد خروجی می‌گردند. ضایعات طیفی دارند که از نسبتاً بدون علامت تا سریعاً کشنده متغیر می‌باشد. علل محیطی (توکسیک یا عفونی) و علل ژنتیک هر دو دخیلند.
- شانت‌های چپ به راست شایع‌ترین هستند و به طور معمول با ASD، VSD و PDA همراهند. این ضایعات باعث اضافه بار مزمن حجم و فشار در سمت راست شده و باعث

1- infantile
3- Preductal
5- notching

2- adult
4- Postductal

آن وجود دارد (شکل ۵-۱۰: ۱) شکل شیرخوارگی^(۱) که هایپوپلازی قوس آئورت پروگزیمال به یک PDA را نشان می‌دهد و ۲) شکل بالغین^(۲) که شامل یک تاخوردگی تیغه مانند آئورت، در مجاورت با لیگامان شریانی می‌باشد. کوارکتاسیون می‌تواند به عنوان یک نقص منفرد روی دهد، اما در بیش از نیمی از موارد با یک دریچه دولتی آئورت همراه است. تنگی دریچه آئورت، ASD، VSD، یا نارسایی برگشتی میترا نیز می‌توانند همراه باشند.

ریخت‌شناسی

کوارکتاسیون شیرخواران (پیش مجرای)^(۳)، با باریک شدن دور تا دور قسمتی از آئورت که بین سرخرگ زیرترقوه‌ای چپ و مجرای شریانی قرار دارد، مشخص می‌شود. مجرا به طور معمول باز است و منبع اصلی خونی (غیراکسیژنه) است که به قسمت دیستال آئورت می‌رسد. تنه پولمونر به منظور هماهنگی و تطبیق با جریان خون بالا، متسع شده است. از آنجا که سمت راست قلب خون‌رسانی به بدن بعد از سگمان باریک شده ("کوارکت") را به عهده دارد، بطن راست هیپرتروفیک می‌گردد.

در نوع **کوارکتاسیون بالغین (بعد از مجرا)^(۴)** آئورت به وسیله تیغه‌ای بافتی در مجاورت لیگامان شریانی باز تنگ می‌شود (شکل ۶-۱۰). قسمت تنگ شده از عضلات صاف و الیاف ارتجاعی تشکیل شده که در امتداد مدیای آئورت قرار گرفته‌اند. قبل از محل کوارکتاسیون، قوس آئورت و شاخه‌هایش گشاد شده‌اند و بطن چپ هیپرتروفیک است.

خصوصیات بالینی

تظاهرات بالینی کاملاً به شدت تنگی و نیز بازبودن مجرای شریانی بستگی دارد.

● **کوارکتاسیون پیش مجرای** همراه **PDA** معمولاً در ابتدای زندگی و به طور کلاسیک به صورت سیانوز در نیمه تحتانی بدن ظاهر می‌یابد. بدون مداخله، اکثر نوزادان در دوره نوزادی زنده نمی‌مانند.

● **کوارکتاسیون بعد از مجرا** بدون **PDA** معمولاً بدون علامت است و ممکن است بیماری تا بزرگسالی تشخیص داده نشود. به طور کلاسیک فشارخون بالای اندام فوقانی به همراه نبض‌های ضعیف و کاهش نسبی فشارخون در اندام‌های تحتانی همراه با نشانه‌های لنگش و سردی وجود دارد. گردش خون جانبی قابل توجهی در "اطراف" کوارکتاسیون وجود دارد که اغلب از طریق سرخرگ‌های

سندرم های قلبی زیر باشد:

● **آنژین صدری (درد سینه)**، که در آن ایسکمی باعث درد می شود ولی آنقدر شدید نیست که باعث مرگ میوکارد گردد. آنژین ممکن است پایدار باشد (همیشه بعد از مقدار مشخصی فعالیت به طور قابل پیش بینی ایجاد شود)، به دلیل اسپاسم عروق ایجاد شود (آنژین پرنزمتال^(۲)) یا ممکن است ناپایدار باشد (به صورت پیشرونده ای به دنبال فعالیت کمتر یا حتی در حالت استراحت ایجاد شود).

● **انفارکتوس حاد میوکارد (MI)** که در آن شدت یا مدت زمان ایسکمی به حدی است که باعث مرگ میوسیت های قلبی گردد.

● **IHD مزمن همراه با CHF** به دلیل عدم جبران پیشرونده قلبی پس از MI حاد می باشد، یا ثانویه به ایسکمی های کوچک تجمع یافته است، که در نهایت منجر به نارسایی مکانیکی می شود.

● **مرگ قلبی ناگهانی (SCD)**: می تواند به عنوان پیامدی از آسیب بافتی پس از MI روی دهد، اما به طور شایعی در نتیجه آریتمی های کشنده بدون نکروز میوسیتی ایجاد می گردد (قسمت بعدی تحت عنوان آریتمی را نگاه کنید).
واژه سندرم حاد کرونری شامل هر کدام از سه تظاهر فاجعه آمیز IHD می باشد: آنژین ناپایدار، MI حاد و SCD.

همه گیر شناسی

هر ساله حدود ۵۰۰,۰۰۰ آمریکایی به علت IHD فوت می کنند. علیرغم این آمار نگران کننده، طی سال های اخیر بهبود قابل ملاحظه ای رخ داده است. پس از اوجی که در سال ۱۹۶۳ رخ داد، میزان مرگ مرتبط با IHD در ایالات متحده حدوداً ۵۰٪ کاهش یافت. این بهبودی تا حد زیادی به دلیل مداخلاتی است که عوامل خطر قلبی (رفتارها یا شرایطی که باعث پیشبرد آترواسکلروز می شوند) را کاهش داده اند (فصل ۹)، که به طور خاص برنامه های قطع مصرف سیگار، درمان هیپرتانسیون و دیابت و مصرف مواد دارای کلسترول پایین می باشند. پیشرفت های تشخیصی و درمانی نیز به مقدار کمتر مؤثر هستند. این پیشرفت ها عبارتند از پیشگیری با آسپیرین، کنترل بهتر آریتمی ها، واحدهای مراقبت قلبی، ترومبولیز برای MI، آنژیوپلاستی و استنت های داخل عروقی، و جراحی گرافت بای پس سرخرگ کرونری. حفظ این روند رو به کاهش در میزان مرگ و میر، مخصوصاً به دلیل طول عمر بالایی که برای "baby boomers" پیش بینی می شود، و همچنین اپیدمی چاقی که

هیپرتانسیون ریوی و ایجاد جریان معکوس و شانت های راست به چپ و سیانوز (سندرم آیزن مگر^(۱)) می گردند.

● **شانت های راست به چپ** به طور شایعی توسط تترالوژی فالو یا جابجایی شریان های بزرگ ایجاد می شوند. این ضایعات، سیانوز با شروع زودرس به وجود می آورند و با پلی سایتمی، استئوآرتروپاتی هایپرتروفیک و آمبولی متناقض همراهند.

● **ضایعات انسدادی**، شامل انواعی از کوآرکتانسیون آئورت می باشند. شدت بالینی این ضایعات به درجه تنگی و بازبودن مجرای شریانی بستگی دارد.

بیماری ایسکمیک قلب (IHD)

از آنجا که میوسیت های قلبی، تقریباً به طور انحصاری انرژی را از طریق فسفوریلاسیون اکسیداتیو میتوکندری تولید می کنند، عملکرد قلب به شدت به جریان مداوم خون اکسیژن دار از طریق عروق کرونر بستگی دارد. بیماری ایسکمیک قلبی (IHD) نام وسیعی است که سندرم های متعدد مرتبط به هم را شامل می شود که توسط ایسکمی میوکارد - عدم تعادل بین خون رسانی قلبی [پرفیوژن] و اکسیژن و نیازهای تغذیه ای میوکارد ایجاد می گردند. علی رغم پیشرفت های چشمگیر در درمان در ربع قرن گذشته، IHD در انواع مختلف خود همچنان عامل پیشروی مرگ و میر در ایالات متحده و سایر ملل پیشرفته باقی مانده است، و مسؤول ۷ میلیون مرگ در سراسر دنیا به طور سالانه می باشد.

در بیش از ۹۰٪ از موارد، IHD پیامدی از کاهش جریان خون کرونر ثانویه به بیماری عروقی انسدادی ناشی از آترواسکلروز می باشد (فصل ۹). بنابراین، علی رغم موارد خاص، IHD معمولاً مترادف با بیماری عروق کرونر (CAD) است. در اکثر موارد، سندرم های IHD، تظاهرات دیررس آترواسکلروز کرونر هستند که به تدریج طی دهه ها ایجاد شده اند (حتی در دوران کودکی یا بلوغ شروع شده اند).

با شیوع کمتر، IHD می تواند به دلیل افزایش نیاز (مثلاً به دلیل افزایش سرعت ضربان قلب یا هیپرتانسیون)، کاهش حجم خون (مثلاً با افت فشارخون یا شوک)، کاهش اکسیژن دار شدن (مثلاً به علت پنومونی یا CHF)، یا کاهش ظرفیت حمل اکسیژن (به علت یا آنمی، مسمومیت با مونوکسید کربن) ایجاد شود.

تظاهرات IHD نتیجه مستقیم کاهش خون رسانی قلب می باشد. تظاهر بالینی ممکن است شامل یک یا بیشتر از

1- Eisenmenger syndrome

2- Prinzmetal angina

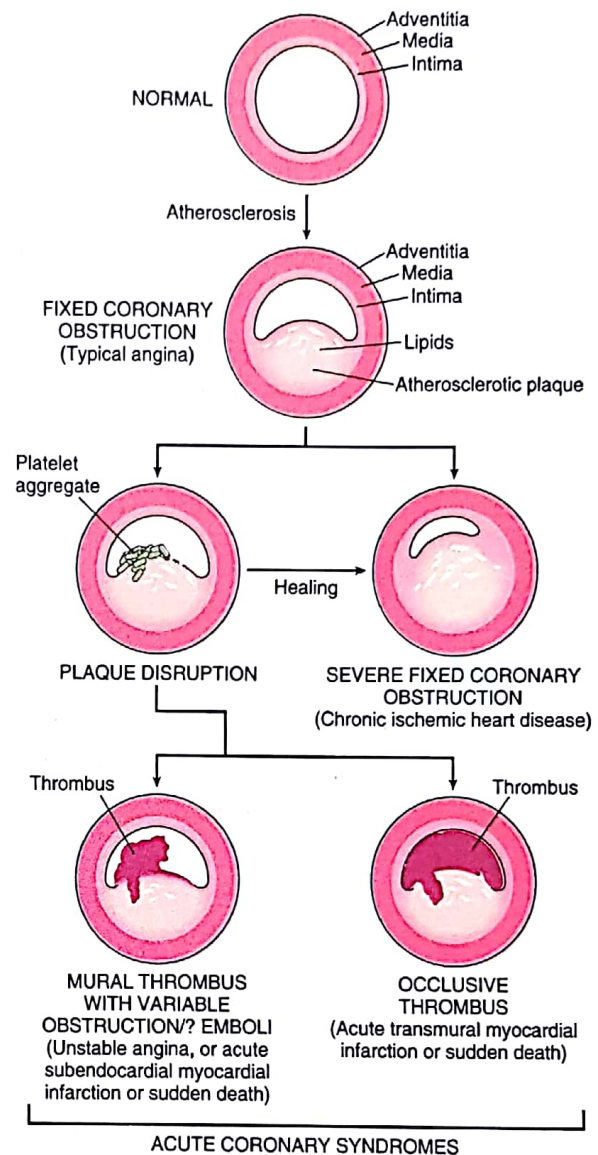
شراین کرونر (سرخرگ کرونر قدامی نزولی چپ (LAD)، سیرکومفلکس چپ (LCX) و سرخرگ کرونری راست (RCA)) را به تنهایی یا با هم درگیر سازد. پلاک‌های قابل توجه بالینی می‌توانند در هر جایی وجود داشته باشند ولی تمایل زیادی به چند سانتی‌متر اول LAD و LCX و تمام طول RCA دارند. گاهی اوقات، انشعابات ثانویه نیز درگیر می‌شوند (مثل شاخه‌های دی‌اگونال LAD، شاخه‌های مارژینال LCX یا شاخه نزولی خلفی RCA).

انسدادهای ثابت که کمتر از ۷۰٪ از مجرای رگ کرونر را بسته باشند، به طور معمول حتی با فعالیت، بدون علامتند. برعکس، ضایعاتی که بیش از ۷۰٪ از مجرای رگ را بسته باشند - که باعث حالتی به نام تنگی بحرانی می‌شود - عموماً باعث نشانه‌هایی در زمان افزایش نیاز می‌گردند. با تنگی بحرانی، سطوح معینی از فعالیت به طور قابل پیش‌بینی باعث درد قفسه سینه می‌گردد، و گفته می‌شود که بیمار آنژین ثابت (stable angina) دارد. تنگی ثابت که ۹۰٪ یا بیشتر از مجرای رگ را مسدود ساخته، می‌تواند باعث جریان خون ناکافی کرونر به همراه نشانه‌هایی حتی در استراحت گردد که یکی از انواع آنژین ناپایدار (unstable angina) است (بحث بعدی را ببینید).

مطلب مهم اینکه، اگر یک ضایعه آترواسکلروتیک به طور پیشرونده‌ای یک رگ کرونر را به میزان بسیار آهسته در طی سال‌ها مسدود سازد، بازآرایی سایر عروق کرونر می‌تواند جریان خون جبرانی را برای مناطق در خطر به وجود آورد؛ چنین پرفیوژن جانبی می‌تواند متعاقباً فرد را بر علیه MI محافظت کند، حتی اگر رگ به تدریج کاملاً بسته شود. متأسفانه، با بسته‌شدن حاد کرونر، زمانی برای ایجاد جریان جانبی وجود ندارد و سکتة روی می‌دهد.

موارد ذیل در ایجاد و پیامدهای آترواسکلروز کرونر شریکند:

● **التهاب.** در تمام مراحل آترواسکلروز، از تشکیل پلاک‌ها تا پارگی آنها نقش مهمی بازی می‌کند (فصل ۹)، آترواسکلروز با تعامل سلول‌های اندوتلیال و لکوسیت‌های در حال گردش و در نتیجه فراخوانی و فعال‌شدن ماکروفاژها و سلول‌های T ایجاد می‌شود. این سلول‌ها باعث تجمع و تکثیر بعدی سلول‌های عضله صاف و تولید مقادیر متغیری از ماتریکس می‌گردند، که به تمامی روی هسته آترومایی حاوی لیپید، کلسترول، کلسیفیکاسیون و بقایای نکروزه را می‌پوشانند. در مراحل بعدی ترشح متالوپروتئین‌های ماکروفاژی منجر به ناپایداری پلاک آترواسکلروزی می‌گردد.



شکل ۷-۱۰. مراحل پیشرفت ضایعات سرخرگ کرونری، که باعث سندرم‌های حاد کرونری مختلف می‌گردد.

ایالات متحده و سایر قسمت‌های جهان را در سلطه خود گرفته است، بسیار چالش‌برانگیز خواهد بود.

پاتوژنز

IHD، اساساً پیامدی از خون‌رسانی ناکافی کرونری در مقایسه با نیاز میوکارد است. این عدم تعادل عمدتاً ناشی از ترکیب انسداد آترواسکلروتیک قبلی (ثابت) سرخرگ‌های کرونری با ترومبوز و یا اسپاسم عروقی است که اخیراً به آن اضافه شده است. باریک‌شدگی ناشی از آترواسکلروز می‌تواند هر کدام از

شدیداً ترومبوز نیک یا غشاء پایه زیرین ساب‌اندوتلیال را در معرض قرار دهند، که باعث ترومبوز سریع می‌شود. به علاوه، خونریزی به داخل هسته پلاک‌ها می‌تواند حجم پلاک را افزایش دهد، بنابراین به طور حاد درجهٔ انسداد مجرا را تشدید می‌کند.

به نظر می‌رسد عواملی که تغییر حاد پلاک را برمی‌انگیزند، از طریق افزایش استعداد ضایعه به پارگی توسط استرس مکانیکی عمل می‌کنند. هم جنبه‌های درونی ترکیب و ساختار پلاک (فصل ۹) و هم عوامل بیرونی، مانند فشارخون و فعالیت مجدد پلاکتی ممکن است به شرح ذیل دخیل باشند:

● پلاک‌هایی که حاوی هسته‌های آتروماتوی بزرگ هستند، یا کلاهی‌های فیبروزی نازک دارند تمایل بیشتری برای پارگی دارند، و بنابراین «آسیب‌پذیر»^(۴) خوانده می‌شوند. معمولاً ترک‌خوردگی در محل اتصال کلاهی فیبروزی و سگمان شریانی طبیعی مجاور که بدون پلاک است روی می‌دهد، جایی که استرس‌های مکانیکی حداکثر و ضخامت کلاهی فیبروزی حداقل است. کلاهی‌های فیبروزی نیز به طور مداومی در حال بازآرایی هستند؛ مجموع تعادل تولید کلاژن در برابر تخریب آن، نیروی مکانیکی و ثبات پلاک را تعیین می‌سازد. کلاژن، توسط سلول‌های عضله صاف تولید و توسط عمل متالوپروتئازهای که به وسیله ماکروفاژها ساخته می‌شوند، تخریب می‌گردد. متعاقباً، ضایعات آترواسکلروتیک به همراه تعداد اندکی از سلول‌های عضله صاف یا تعداد زیادی از سلول‌های التهابی، نسبت به پارگی آسیب‌پذیرترند. جالب توجه اینکه، استاتین‌ها (مهارکننده‌های هیدروکسی متیل گلوکاریل CoA ردوکتاز، یک آنزیم کلیدی در تولید کلسترول) ممکن است سودمندی مضاعفی در CAD و IHD از طریق کاهش التهاب پلاک و افزایش ثبات پلاک، افزون بر آثار کاهندهٔ کلسترول داشته باشند.

● عوامل بیرونی پلاک نیز مهمند. تحریک آدرنرژیک می‌تواند از طریق ایجاد افزایش فشارخون یا اسپاسم موضعی عروق استرس فیزیکی بر روی پلاک ایجاد کند. در واقع، افزایش ناگهانی تحریک آدرنرژیک در همراهی با بیدار شدن و برخاستن از خواب می‌تواند مشاهدهٔ این مسأله را که شیوع MI حاد بین ۶ صبح و ۱۲ ظهر بیشترین حد است را توجیه سازد. استرس روحی شدید نیز

● ترومبوز به همراه از هم گسیختگی پلاک اغلب سندرم‌های حاد کرونری را برمی‌انگیزد. انسداد نسبی عروق به وسیلهٔ لخته‌ای که بر روی پلاک آترواسکلروزی پاره شده تشکیل شده، می‌تواند در طول زمان نوسان کرده و باعث آنژین ناپایدار یا مرگ ناگهانی شود. به علاوه، حتی انسداد نسبی مجرا به وسیلهٔ ترومبوز می‌تواند باعث کاهش جریان خون شده و در نتیجه انفارکتوس کوچکی را در داخلی‌ترین قسمت میوکارد ایجاد نماید (انفارکتوس زیر اندوکارد). لخته در حال سازمان‌یابی باعث ایجاد فعال‌کننده‌های قوی تکثیر عضلات صاف می‌گردد که باعث رشد ضایعات آترواسکلروزی می‌شوند. ترومبوز جداری در شریان کرونر، نیز می‌تواند آمبولیزه شود؛ در واقع، آمبولی‌های کوچک را می‌توان در گردش خون دیستال داخل میوکارد (همراه با میکروانفارکت‌های مرتبط) در اتوپسی بیمارانی که آنژین ناپایدار داشته‌اند، پیدا کرد. در جدی‌ترین انتهای طیف، ترومبوز کاملاً انسدادی بر روی یک پلاک پاره می‌تواند یک MI وسیع را ایجاد کند.

● اسپاسم عروق. به صورت مستقیم قطر مجرا را تنگ می‌کند. علاوه بر این با افزایش نیروهای مکانیکی، اسپاسم عروقی می‌تواند باعث پارگی پلاک شود. اسپاسم عروقی در پلاک آترواسکلروزی به وسیلهٔ موارد زیر تحریک می‌شود (۱) آگونیست‌های در حال گردش آدرنرژیک، (۲) محتویات پلاک‌ها که به صورت موضعی آزاد می‌شوند، (۳) عدم تعادل بین عوامل شل‌کنندهٔ سلول‌های اندوتلیال (مثل اکسید نیتریک) و عوامل منقبض‌کننده (مثل اندوتلین) به علت اختلال عملکرد اندوتلیال و (۴) واسطه‌هایی که از سلول‌های التهابی اطراف عروق آزاد می‌شوند.

تغییر حاد پلاک. شروع ایسکمی میوکارد نه تنها به وسعت و شدت بیماری آترواسکلروتیک ثابت بلکه به تغییرات دینامیک در مورفولوژی پلاک کرونر هم بستگی دارد. در بیشتر بیماران، آنژین ناپایدار، انفارکتوس، و گاهی مرگ ناگهانی قلبی می‌تواند به علت تغییر ناگهانی پلاک به دنبال ترومبوز روی دهد - بنابراین، واژه سندرم حاد کرونر به کار می‌رود (شکل ۷-۱۰).

رویداد آغازگر، به طور معمول گسیختگی ناگهانی پلاکی است که به طور نسبی باعث انسداد گشته است. بیش از یک سازوکار آسیب‌رسان ممکن است دخیل باشد: پارگی^(۱)، ترک‌خوردگی^(۲)، یا زخم‌شدگی^(۳) پلاک‌ها می‌توانند اجزاء

1- Rupture
3- Ulceration

2- Fissuring
4- Vulnerable

نزدیک آن رخ می‌دهد ولی عروق کاملاً طبیعی نیز ممکن است مبتلا گردند. آنژین پرنزمتال به سرعت به گشادکننده‌های عروقی مثل نیتروگلیسرین و مسدودکننده‌های کانال کلسیمی پاسخ می‌دهد.

● آنژین ناپایدار (که آنژین افزایش‌یابنده^(۴) نیز نامیده می‌شود) با درد تکراری افزایش‌یابنده مشخص می‌شود که به طور پیشرونده با فعالیت کم یا حتی در استراحت رخ می‌دهد. آنژین ناپایدار با از هم گسیختگی پلاک و اضافه‌شدن ترومبوز بر روی آن، آمبولیزه‌شدن ترومبوز به قسمت‌های دورتر و/یا اسپاسم عروق همراه است. این مورد اغلب پیش‌درآمد MI است که در اثر انسداد کامل عروقی ایجاد می‌شود.

انفارکتوس میوکارد

انفارکتوس میوکارد (MI) که به طور شایعی به آن "حمله قلبی" نیز می‌گویند، نکرور عضله قلب به دلیل ایسکمی است. هر ساله ۱/۵ میلیون نفر در ایالات متحده دچار MI می‌شوند. که از این تعداد ۱/۳ فوت می‌کنند و نیمی از آنها قبل از رسیدن به بیمارستان می‌میرند. علت زمینه‌ساز اصلی IHD آترواسکلروز است در حالی که MI می‌تواند واقعاً در هر سنی روی دهد، شیوع MI به صورت پیشرونده‌ای با افزایش سن و افزایش عوامل خطر ساز آترواسکلروتیک افزایش می‌یابد (فصل ۹). با این حال تقریباً ۱۰٪ موارد MI قبل از ۴۰ سال و ۴۵٪ موارد قبل از ۶۵ سال رخ می‌دهد. سفیدپوستان و سیاه‌پوستان به صورت مساوی مبتلا می‌شوند. مردان در معرض خطر بالاتری در مقایسه با زنان بوده، البته این فاصله با افزایش سن کاهش می‌یابد. در کل، زنان در طی سال‌های باروری در برابر MI مصونیت بیشتری دارند. با این وجود، یائسگی به دلیل کاهش تولید استروژن باعث تشدید بیماری شریان کرونری می‌گردد و IHD شایع‌ترین علت مرگ در زنان مسن است.

پاتوژنز

بیشترین میزان MIها در نتیجه ترومبوز حاد شریان کرونر روی می‌دهند (شکل ۷-۱۰). در اکثر موارد، شکسته‌شدن پلاک آترواسکلروتیک موجود به عنوان هسته‌ای برای تولید ترومبوز، انسداد عروقی، و انفارکتوس ترانس‌مورال ناشی از آن در میوکاردی که پس از انسداد قرار دارد عمل می‌کند. با این حال، در ۱۰٪ از MIها، انفارکتوس

باعث تحریک آدرنرژیک می‌گردد، که ارتباط بلایای طبیعی مانند زمین لرزه‌ها و سیل و طوفان را با موج‌های ثانویه MI در افراد مستعد توضیح می‌دهد.

در اکثریت موارد، ضایعه متهم^(۱) آسیب‌پذیر در بیمارانی که دچار MI می‌شوند، دارای تنگی بحرانی نبوده یا حتی قبل از پاره‌شدن علامت‌دار هم نبوده است. همان طور که قبلاً ذکر گردید، نشانه‌های آنژین به طور معمول با ضایعات ثابتی که بیش از ۷۰٪ انسداد مزمن را نشان می‌دهند، روی می‌دهند. مطالعات پاتولوژی و بالینی نشان می‌دهند که ۲/۳ پلاک‌های پاره شده قبل از پارگی دارای تنگی ۵۰٪ یا کمتر بوده‌اند، و در ۸۵٪ انسداد اولیه ناشی از تنگی ۷۰٪ یا کمتر بوده است. بنابراین، نتیجه نگران‌کننده این است که تعداد زیادی از بزرگسالان بدون علامت در خطر آشکاری برای رویداد فاجعه‌آمیز کرونر هستند. در حال حاضر، پیش‌گویی پارگی پلاک در بیماران مبتلا غیرممکن است.

گسیختگی پلاک و ترومبوز غیرانسدادی ناشی از آن نیز شایع و تکرارشونده بوده و از نظر بالینی عوارض اغلب خاموش آتروم‌ها می‌باشند. ترمیم چنین پلاک از هم گسیخته بدون علایم بالینی و ترومبوز پوشاننده آن، سازوکار مهمی است که توسط آن ضایعات آترواسکلروتیک به طور پیشرونده‌ای بزرگ می‌شوند (شکل ۷-۱۰).

آنژین صدری

آنژین صدری^(۲)، درد متناوب قفسه سینه است که به دلیل ایسکمی گذرا و برگشت‌پذیر میوکارد ایجاد می‌شود. احتمالاً درد پیامدی از آزادسازی آدنوزین، برادی‌کینین، و سایر مولکول‌هایی است که آوران‌های اتونوم را تحریک می‌کنند و ناشی از ایسکمی هستند. سه نوع از آن شناخته شده است:

● آنژین تیپیک یا پایدار حمله قابل پیش‌بینی درد قفسه سینه است که با سطوح خاصی از فعالیت یا سایر موارد افزایش نیاز (مثل تاکی‌کاردی) همراه است. درد به صورت کلاسیک با احساس درد فشارنده یا خردکننده در پشت استرنوم توصیف می‌شود. این درد ممکن است به بازوی چپ یا سمت چپ فک انتشار یابد (درد ارجاعی). درد، معمولاً با استراحت (کاهش نیاز) یا به وسیله داروها مانند نیتروگلیسرین - یک گشادکننده عروقی که خونرسانی کرونر را افزایش می‌دهد - بهبود می‌یابد.

● آنژین پرنزمتال^(۳) یا واریان در زمان استراحت روی می‌دهد و در نتیجه اسپاسم شریان کرونر ایجاد می‌شود. معمولاً اسپاسم در محل پلاک‌های آترواسکلروزی قبلی یا

1- Culprit lesion

2- angina pectoris

3- Prinzmetal

4- crescendo

ترومبوز یا شل شدن اسپاسم برطرف می گردند. این توالی رویدادها در MI معمول کاربردهای درمانی نیز دارند: ترومبولیز زودرس و/یا آنژیوپلاستی می توانند در محدودسازی وسعت نکروز میوکارد شدیداً موفق باشند.

پاسخ میوکارد به ایسکمی. فقدان خونرسانی میوکارد باعث پیامدهای عملکردی، بیوشیمیایی، و ریخت شناسی عمیق می گردد. طی چند ثانیه پس از انسداد عروقی، گلیکولیز هوازی متوقف می گردد، که باعث افت آدنوزین تری فسفات (ATP) و تجمع متابولیت های بالقوه مضر (مثلاً: اسید لاکتیک) در میوسیت های قلبی می شود. پیامد عملکردی، فقدان سریع قدرت انقباضی است که طی حدود یک دقیقه از شروع ایسکمی روی می دهد. تغییرات فوق ساختمانی (شامل شل شدن میوفیبریل ها، تخلیه گلیکوژن، تورم سلولی و میتوکندریایی) نیز سریعاً آشکار می گردد. این تغییرات اولیه، بالقوه برگشت پذیرند. تنها ایسکمی شدید که حداقل ۲۰ تا ۴۰ دقیقه به طول انجامد، آسیب غیرقابل برگشت بوده و مرگ میوسیت ها منجر به نکروز انعقادی را ایجاد می کند (فصل ۱). با دوره های طولانی تری از ایسکمی، آسیب عروقی به وجود می آید که باعث ترومبوز میکروواسکولار می شود.

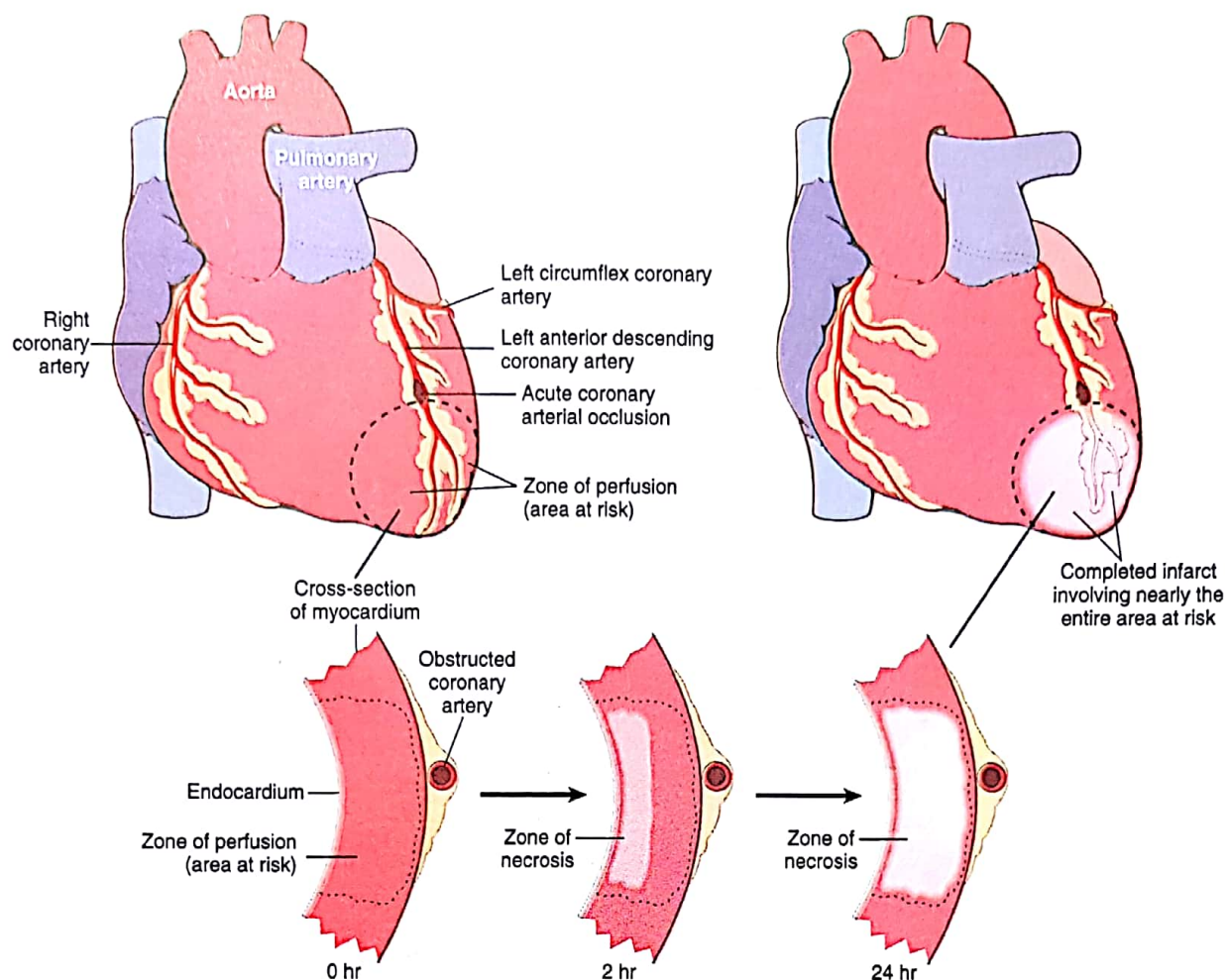
بنابراین، اگر جریان خون میوکارد قبل از اینکه آسیب غیرقابل برگشت ایجاد شود، به حالت اولیه خود بازگردد، قابلیت زنده ماندن سلولی حفظ می شود، این مسأله منطق تشخیص زودهنگام MI و مداخله سریع به وسیله ترومبولیز یا آنژیوپلاستی برای نجات میوکارد در خطر را توجیه می کند. همان طور که قبلاً توضیح داده شد، بازگشت مجدد جریان خون نیز می تواند آثاری نامساعد داشته باشد. به علاوه، علی رغم بازگشت به موقع جریان خون در وضعیت پس از ایسکمی، میوکارد عمیقاً برای حداقل چندین روز دارای اختلال عملکرد باقی می ماند. این نقص توسط اختلالات پایدار در بیوشیمی سلولی ایجاد می گردد که باعث وضعیت غیرانقباضی (میوکارد بیهوش)^(۲) می گردد. چنین گیجی و آشفستگی می تواند به حد کافی شدید باشد که نارسایی قلبی گذرا اما قابل برگشتی را ایجاد نماید.

ایسکمی میوکارد، همچنین به ایجاد آریتمی ها کمک می کند، که احتمالاً در نتیجه عدم ثبات الکتریکی (تحریک پذیری) نواحی ایسکمیک قلب ایجاد می شوند. اگرچه آسیب شدید میوکارد می تواند باعث نارسایی مکانیکی

ترانس مورال در غیاب بیماری عروقی انسدادی آترواسکلروتیک روی می دهد؛ چنین سکتته هایی، عمدتاً با اسپاسم شریان کرونر یا آمبولیزاسیونی از ترومبوزهای جداری (مثلاً: در حضور فیبریلاسیون دهلیزی) یا وژتاسیون های دریچه ای همراهند. گاهی، خصوصاً با سکتته هایی که به داخلی ترین بخش میوکارد (زیر اندوکارد) محدود می باشند، ترومبوزها یا آمبولی ها ممکن است غایب باشند. در چنین مواردی، آترواسکلروز شدیداً منتشر کرونر باعث خونرسانی حاشیه ای قلب می شود. در این وضعیت، دوره طول کشیده ای از افزایش نیاز (مثلاً: به علت تکیکاردی یا افزایش فشارخون) می تواند باعث نکروز ایسکمیک میوکارد دیستال به عروق اپیکارد گردد. نهایتاً، ایسکمی بدون آترواسکلروز یا بیماری ترومبوآمبولی قابل شناسایی می تواند به علت اختلالاتی در آرتریول های کوچک داخل میوکارد شامل: واسکولیت، رسوب آمیلوئید، یا استاز در بیماری انمی داسی شکل ایجاد گردد.

انسداد شریان کرونر. در MI معمول^(۱)، توالی رویدادهای ذیل اتفاق می افتند:

- یک پلاک آترومی، به طور ناگهانی در اثر خونریزی داخل پلاکی یا فشارهای مکانیکی از هم گسیخته می شود، و در نتیجه کلاژن زیر اندوتلیال و محتویات پلاک نکروزه در معرض خون قرار گیرند.
 - پلاکت ها می چسبند، تجمع می یابند و فعال می شوند، سپس ترومبوکسان A_2 ، آدنوزین دی فسفات (ADP)، و سروتونین را آزاد می سازند - که باعث تجمع بیشتر پلاکتی و اسپاسم عروقی می شود (فصل ۳).
 - فعال شدن سیستم انعقاد به وسیله تماس فاکتور بافتی و سایر سازوکارها که به ترومبوز در حال رشد اضافه می شوند.
 - طی چند دقیقه، ترومبوز می تواند بزرگ شود تا کاملاً مجرای شریانی کرونر را مسدود سازد.
- شواهد دال بر این سناریو از مطالعات اتوپسی بر روی بیمارانی که از MI حاد مرده اند، به دست آمده است، و همچنین مطالعات تصویربرداری شیوع بالایی از انسداد توسط ترومبوز را به طور زودرس پس از MI نشان داده اند. آنژیوگرافی که طی ۴ ساعت از شروع MI انجام گرفته است، ترومبوز کرونر را در تقریباً ۹۰٪ از موارد نشان داده است. با این حال، زمانی که آنژیوگرافی ۱۲-۲۴ ساعت پس از شروع نشانه ها انجام شده است، شواهد وجود ترومبوز تنها در ۶۰٪ از بیماران، حتی بدون مداخله دیده شده است. بنابراین، حداقل تعدادی از انسدادها به طور خودبخودی از طریق لیز



شکل ۸-۱۰. پیشرفت نکروز میوکارد بعد از انسداد سرخرگ کرونری. یک سگمان تمام جداری میوکارد که برای خونگیری به رگ بسته شده وابسته است، منطقه در خطر را شامل می‌شود (حدود آن نشان داده شده است). نکروز در منطقه کوچکی از میوکارد در زیر سطح اندوکارد درست در مرکز منطقه ایسکمیک آغاز می‌شود و با گذر زمان گسترش می‌یابد تا تمامی ضخامت دیواره را درگیر سازد. قابل توجه اینکه، ناحیه بسیار نازکی از میوکارد درست در زیر اندوکارد دچار نکروز نمی‌شود. علت این امر اکسیژن‌گیری این ناحیه به طریق انتشار از بطن می‌باشد.

مداخله، انفارکتوس می‌تواند تمامی ضخامت دیواره را درگیر سازد (انفارکتوس تمام جداری^(۲)). مداخله بالینی طی بازه زمانی بحرانی می‌تواند اندازه انفارکتوس را در "محدوده" در معرض خطر^(۳) کم کند.

طرح‌های انفارکتوس. محل، اندازه، و نماهای ریخت‌شناسی انفارکتوس حاد میوکارد به عوامل متعددی بستگی دارد:

- اندازه و نحوه توزیع عروق درگیر (شکل ۹-۱۰).
- سرعت پیشروی و طول مدت انسداد
- نیازهای متابولیک میوکارد (برای مثال تحت تأثیر

کشنده گردد، مرگ ناگهانی قلبی در وضعیت ایسکمی میوکارد در اکثر اوقات (در ۸۰٪ تا ۹۰٪ موارد) به علت فیبریلاسیون بطنی است که در اثر تحریک‌پذیری میوکارد ایجاد می‌شود. آسیب غیرقابل بازگشت میوسیت‌های ایسکمیک، در ابتدا در منطقه زیر اندوکارد روی می‌دهد (شکل ۸-۱۰). این ناحیه مخصوصاً به ایسکمی حساس است زیرا آخرین منطقه‌ای است که خونی که توسط عروق اپی‌کاردی ارسال می‌شود را دریافت می‌کند، و همچنین به علت اینکه در معرض فشارهای نسبتاً بالای داخل جداری^(۱) قرار دارد که به صورت مانعی در مسیر جریان ورودی خون عمل می‌کنند. با ایسکمی طولانی‌تر، موجی رو به جلو از مرگ سلولی به سوی سایر نواحی میوکارد پیش می‌رود، تا اینکه انفارکتوس معمولاً طی ۳ تا ۶ ساعت به حد کامل خود می‌رسد، در غیاب

1- Intramural

2- Transmural infarct

3- territory at risk

فشارخون و ضربان قلب)

• حدود ذخایر جانبی (collateral supply)

انسداد حاد پروگزیمال شریان قدامی نزولی چپ (LAD) علت ۴۰٪ تا ۵۰٪ از MIهاست و به طور معمول باعث انفارکتوس دیواره قدامی بطن چپ، $\frac{1}{3}$ قدامی سپتوم بطنی، و قسمت عمده‌ای از آپکس قلب می‌شود؛ انسداد دیستال تر همین رگ ممکن است تنها آپکس قلب را درگیر سازد. به طور مشابهی، انسداد حاد پروگزیمال شریان سیرکومفلکس چپ (LCX) (که در ۱۵٪ تا ۲۰٪ از MIها دیده می‌شود) باعث نکروز لترال بطن چپ خواهد شد، و انسداد پروگزیمال شریان کرونر راست (RCA) (۳۰٪ تا ۴۰٪ از MIها)، قسمت زیادی از بطن راست را متأثر می‌سازد. $\frac{1}{3}$ خلفی سپتوم و قسمت خلفی بطن چپ توسط شریان نزولی خلفی خونرسانی می‌شوند. شریان نزولی خلفی می‌تواند از RCA (در ۹۰٪ افراد) و یا LCX منشأ گیرد. براساس قرارداد، شریان کرونری - چه RCA یا LCX - که شریان نزولی خلفی از آن منشأ می‌گیرد و نتیجتاً $\frac{1}{3}$ خلفی سپتوم را خونرسانی می‌کند به عنوان رگ غالب در نظر گرفته می‌شود. بنابراین، در قلب راست غالب، انسداد RCA می‌تواند باعث آسیب ایسکمیک بطن چپ گردد، در حالی که در قلب چپ غالب، انسداد شریان کرونر اصلی چپ، تمام بطن چپ و سپتوم را درگیر خواهد کرد. گاهی انسدادهای کرونر در شریان کرونر اصلی چپ واقع می‌شوند که یک ضایعه "widow maker" لقب می‌گیرد زیرا محدوده میوکارد خونرسانی شده توسط آن به حدی زیاد است که انسدادهای حاد شریان کرونر اصلی چپ، به طور تیبیک کشنده هستند. انسدادها، می‌توانند انشعابات ثانویه را نیز درگیر سازند، مانند انشعابات دیاگونال شریان LAD یا انشعابات مارژینال شریان LCX. برعکس، آترواسکلروز یا ترومبوز واضح انشعابات نفوذکننده شریان‌های کرونر به داخل میوکارد نادرند.

اگرچه، سه شریان اصلی کرونر، شریان‌های پایانی هستند، عروق اپی‌کاردی توسط آناستوموزهای متعدد بین کرونری بهم متصل می‌باشند (جریان خون جانبی). اگرچه این کانال‌ها به طور طبیعی بسته هستند، باریک شدن تدریجی یک شریان به خون اجازه می‌دهد تا از طریق کانال‌های جانبی از مناطق با فشار بالا به مناطق با فشار پایین جریان یابد. در این مسیر، اتساع تدریجی کولاترال می‌تواند خونرسانی کافی به مناطق میوکارد را علی‌رغم انسداد یک رگ اپیکاردی فراهم کند. براساس اندازه رگ درگیر و درجه جریان خون جانبی، انفارکتوس‌های میوکارد

ممکن است به یکی از شکل‌های زیر روی دهند.

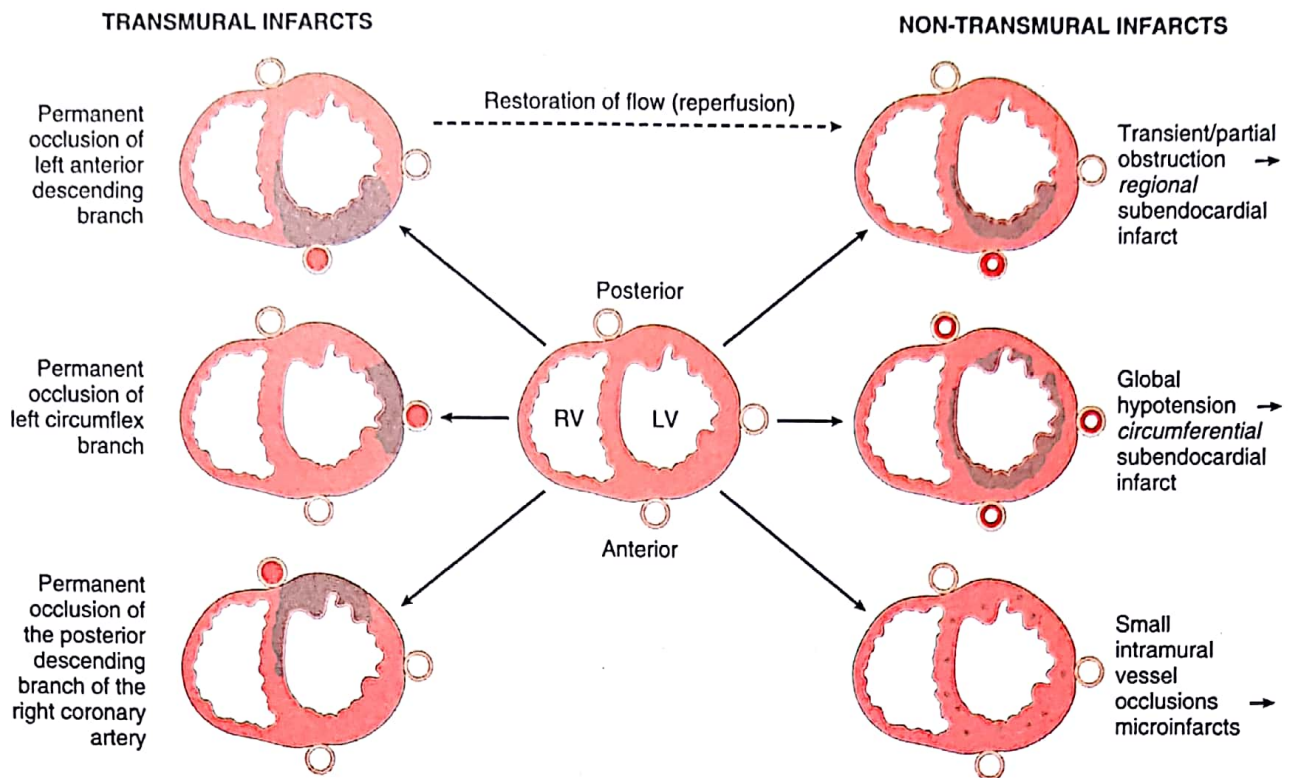
• انفارکتوس‌های تمام‌جداری، تمام ضخامت بطن را درگیر می‌سازند و توسط انسداد رگ اپی‌کاردی از طریق ترکیبی از آترواسکلروز قدیمی و ترومبوز حاد ایجاد می‌شوند؛ چنین MIهای ترانس‌مورالی به طور معمول باعث بالا رفتن سگمان ST در الکتروکاردیوگرام (ECG) می‌شوند و می‌توانند یک موج Q منفی به همراه از دست دادن دامنه موج R داشته باشند. این انفارکتوس‌ها، MIهای دارای ST بالارفته هم خوانده می‌شوند (STEMIs).

• انفارکتوس‌های زیر اندوکارد، MIهایی هستند که به $\frac{1}{3}$ داخلی میوکارد محدود می‌باشند، این انفارکتوس‌ها به طور معمول بالا رفتن سگمان ST یا موج‌های Q را در ECG نشان نمی‌دهند. همان طور که اخیراً اشاره شد، ناحیه زیر اندوکارد، آسیب‌پذیرترین منطقه نسبت به کاهش خونرسانی و هایپوکسی است. بنابراین، در شرایط بیماری شدید شریان کرونر، کاهش‌های گذرا در ارسال اکسیژن (در نتیجه کاهش فشارخون، آنمی، یا پنومونی) یا افزایش نیاز به اکسیژن (در نتیجه تکیکاردی یا افزایش فشارخون) می‌تواند باعث آسیب ایسکمیک زیر اندوکارد گردد. این طرح همچنین زمانی که ترومبوز انسدادی قبل از ایجاد یک انفارکتوس تمام جداری لیز گردد روی می‌دهد.

• انفارکتوس‌های میکروسکوپی در زمینه انسداد عروق کوچک روی می‌دهند و ممکن است هیچ تغییر تشخیصی در ECG نشان ندهند. اینها می‌توانند در زمینه واسکولیت، آمبولیزه شدن و ژتاسیون‌های دریچه‌ای یا ترومبوزهای جداری، یا اسپاسم رگ به دلیل افزایش کاتکولامین‌ها - چه اندوژن (مثلاً فئوکروموسایتوم یا استرس شدید)، یا اگزوژن (مثلاً کوکائین) روی دهند.

ریخت شناسی

تقریباً تمام انفارکتوس‌های تمام ضخامت (که ۵۰٪ یا بیشتر از ضخامت بطن را درگیر می‌سازند) حداقل قسمتی از بطن چپ و یا سپتوم بین‌بطنی را درگیر می‌کنند. حدود ۱۵ تا ۳۰ درصد MIهایی که دیواره خلفی یا خلفی - سپتال را درگیر می‌کنند به بطن راست گسترش می‌یابند. انفارکتوس مجزای بطن راست فقط در ۱ تا ۳ درصد موارد رخ می‌دهد. حتی در انفارکتوس‌های تمام ضخامت، یک حاشیه باریک از میوکارد در زیر اندوکارد (تقریباً ۰/۱mm) از طریق انتشار اکسیژن و مواد مغذی از مجرای بطن، زنده می‌ماند. نمای ظاهری و میکروسکوپی MI به سن آسیب



شکل ۹-۱۰. وابستگی انفارکتوس میوکارد به محل و طبیعت کاهش جریان خون. چپ، طرح‌های انفارکتوس ترانس مورال که در نتیجه انسداد شریان اصلی کرونر ایجاد می‌شود. با انسداد شریان کرونر اصلی راست ممکن است بطن راست درگیر گردد (ترسیم نشده است). راست، طرح‌هایی از انفارکتوس که در اثر انسداد نسبی یا گذرا ایجاد می‌شوند (بالا، کاهش فشارخون عمومی که بر روی بیماری تثبیت شده سوار شده است (وسط)، یا انسداد عروق کوچک داخل میوکارد (پایین)).

نظر می‌رسند (شکل ۱۰-۱۰) ۱۲ تا ۲۴ ساعت بعد از MI، ناحیه آسیب دیده را از لحاظ ظاهری می‌توان با تغییر رنگ قرمز آبی شناسایی کرد که علت آن خون مانده و راکد می‌باشد. پس از آن، انفارکتوس‌ها، به شکل مناطقی نرم، و زرد برنزه به خوبی مشخص می‌شوند. بعد از ۱۰ تا ۱۴ روز انفارکتوس به وسیله حاشیه‌ای از بافت گرانولاسیون پر خون (و پرعروق) احاطه می‌شود. بعد از گذشت چندین هفته، بافت انفارکت شده به بافت جوشگاهی فیبروزه تبدیل می‌شود.

در نمای میکروسکوپی نیز توالی مشخصی از تغییرات دیده می‌شود (جدول ۱۰-۳ و شکل ۱۰-۱۱). نمای مشخص نکرروز انعقادی (فصل ۱) در طی ۴ تا ۱۲ ساعت بعد از انفارکتوس دیده می‌شود. در حاشیه انفارکتوس، "رشته‌های موجی" رؤیت می‌گردند. اینها رشته‌های مرده و بدون قابلیت انقباضی هستند که کشیده شده‌اند. ایسکمی غیرکشنده باعث واکوولیزاسیون میوسیت‌های داخل سلولی می‌گردد. این میوسیت‌ها همچنان زنده‌اند ولی معمولاً قدرت انقباضی ضعیفی دارند.

بستگی دارد. مناطق آسیب دیده طی توالی بسیار مشخصی از تغییرات ریخت‌شناسی از نکرروز انعقادی گرفته تا التهاب حاد و سپس مزمن تا فیبروز پیشروی می‌کنند (جدول ۱۰-۳). نکرروز میوکارد باعث ایجاد اسکار بدون بازسازی قابل توجه می‌گردد. مطالعاتی با این هدف که آیا سلول‌های بنیادی بافت می‌توانند برای تولید مجدد میوکارد عملکردی به کار روند یا نه در حال انجامند اما هنوز ثمربخش نبوده‌اند. تشخیص انفارکتوس بسیار جدید میوکارد چالش برانگیز است، مخصوصاً مواقعی که بیمار در طی چند ساعت فوت می‌کند. انفارکتوس‌های میوکارد که کمتر از ۱۲ ساعت از آنها گذشته معمولاً به طور ظاهری مشخص و آشکار نیستند. هر چند انفارکتوس‌هایی که بیش از ۳ ساعت از آنها گذشته با استفاده از رنگ‌های حیاتی مثل تری‌فنیل تترازولیوم کلرید (سوبسترای لاکتات دهیدروناز) قابل رؤیت می‌باشند. مناطق دچار نکرروز ایسکمیک فاقد دهیدرونازها بوده (دهیدرونازها از سلول‌های آسیب دیده به بیرون نشت کرده‌اند) و منطقه دچار انفارکتوس رنگ نمی‌گیرد (رنگ‌پریده)، در حالی که اسکارهای قدیمی سفید و براق به

جدول ۳-۱۰. بررسی تغییرات ریخت شناسی انفارکتوس میوکارد

زمان	نمای ظاهری	یافته های میکروسکوپ نوری	یافته های میکروسکوپ الکترونی
آسیب برگشت پذیر			
۰-۱/۵ ساعت	تغییری مشاهده نمی شود	ندارد	شل شدن میوفیبریل ها، از دست دادن گلیکوزن، تورم میتوکندری ها
آسیب برگشت ناپذیر			
۴-۱/۳ ساعت	تغییری مشاهده نمی شود.	معمولاً ندارد، موج دار شدن متغیر رشته ها در حاشیه	تخریب سارکولم، دانسیته های بی شکل میتوکندریایی
۴-۱۲ ساعت	گاهی اوقات نقاط تیره دیده می شود.	آغاز نکروز انعقادی، خیز، خونریزی	
۱۲-۲۴ ساعت	نقاط تیره رنگ	ادامه نکروز انعقادی، پیکنوز هسته ها، نمای هیپرانوزینوفیلی میوسیت ها، نکروز حاشیه ای نوآرهای انقباضی، آغاز ارتشاح نوتروفیلی	
۱-۳ روز	ظاهر منقوط به همراه مرکز زرد مایل به قهوه ای	نکروز انعقادی، همراه با از دست دادن هسته ها و حالت مخطط، ارتشاح نوتروفیل ها در بافت بینابینی	
۳-۷ روز	حاشیه های پر خون، مرکز نرم به رنگ زرد مایل به قهوه ای	آغاز تکه تکه شدن میوفیبرهای مرده، همراه با مرگ نوتروفیل ها، فاگوسیتوز اولیه سلول های مرده توسط ماکروفاژها در حاشیه های انفارکتوس	
۷-۱۰ روز	نرمی و رنگ زرد مایل به قهوه ای به حداکثر می رسد، حاشیه ها به رنگ قرمز مایل به قهوه ای و فرو رفته می باشند.	فاگوسیتوز کامل سلول های مرده، مراحل اولیه بافت گرانولاسیون فیبروواسکولار در حاشیه ها	
۱۰-۱۴ روز	حاشیه های انفارکتوس به رنگ قرمز مایل به خاکستری و فرو رفته می باشد.	بافت گرانولاسیون تکامل یافته همراه با ایجاد عروق جدید و رسوب کلاژن	
۲-۸ هفته	بافت جوشگاهی خاکستری مایل به سفید از حاشیه ها به سمت مرکز انفارکتوس پیشرفت می کند.	افزایش رسوب کلاژن، به همراه کاهش سلولاریته	
بیش از ۲ ماه	بافت جوشگاهی کامل می شود.	بافت جوشگاهی کلاژنی متراکم	

مؤثر بودن ترمیم به اندازه ضایعه اولیه بستگی دارد. ترمیم نیازمند مهاجرت سلول های التهابی و رشد عروق جدید از حاشیه انفارکتوس می باشد. بنابراین MI از حاشیه به سمت مرکز بهبود یافته و یک انفارکتوس بزرگ به سرعت و کفایت یک انفارکتوس کوچک بهبود نمی یابد. بعد از بهبود کامل یک MI، تشخیص سن آن غیرممکن خواهد بود؛ ضایعه چه ۸ هفته و چه ۱۰ سال وجود داشته باشد، جوشگاه های فیبروزی شکل مشابه دارد.

میوکارد نکروزه باعث ایجاد التهاب حاد می شود (که در طی ۱-۳ روز بعد از MI بارز می شود) و به دنبال آن ماکروفاژها جهت برداشتن میوسیت های نکروزه و بقایای نوتروفیل ها وارد محل می شوند (بیشتر در طی ۵ تا ۱۰ روز بعد از MI). منطقه انفارکته به تدریج با بافت گرانولاسیون جایگزین می گردد (در طی ۱-۲ هفته بعد از MI). این بافت گرانولاسیون ایجاد داربست موقتی می کند تا بافت جوشگاه کلاژنی بر روی آن تشکیل شود. در بیشتر موارد، بافت جوشگاهی در انتهای هفته ششم کاملاً شکل گرفته ولی



شکل ۱۰-۱۰. انفارکتوس حاد میوکارد در قسمت خلفی جانبی بطن چپ که به صورت عدم رنگ پذیری منطقه نکروز با تری فنیل تترازولیوم کلرید مشخص می شود (پیکان). این عدم رنگ پذیری به دلیل تراوش لاکتات دهیدروژناز بعد از مرگ سلول می باشد. به بافت جوشگاهی قدیمی (سر پیکان) که یک انفارکتوس قدیمی است، توجه کنید. خونریزی میوکارد در حاشیه راست انفارکتوس (علامت ستاره) به دلیل پارگی بطن ایجاد شده و علت مرگ ناگهانی این بیمار می باشد (دیواره خلفی در بالای این نمونه قرار گرفته است).

اگزونیوفیلی سارکومرهای شدیداً متقبض توسط نفوذ و ورود کلسیم از میان غشاهای پلاسمایی ایجاد می شوند که آثار متقابل اکتین - میوزین را افزایش می دهند. در غیاب ATP سارکومرها نمی توانند شل شوند در وضعیت تتانیک نهایی خود باقی می مانند. بنابراین، در حالی که برقراری مجدد خونرسانی می تواند سلول های آسیب دیده برگشت پذیر را نجات دهد، همچنین مورفولوژی سلول های آسیب دیده غیرقابل برگشت را نیز تغییر می دهد.

خصوصیات بالینی

پیش درآمد MI کلاسیک ناراحتی یا درد شدید و فشارنده پشت جناغ سینه است که به گردن، فک، اپیگاستر یا دست چپ انتشار می یابد. برخلاف آنژین صدری، درد همراه به طور معمول، چند دقیقه تا چند ساعت طول کشیده و با مصرف نیتروگلیسرین یا استراحت بهبود نمی یابد. هر چند تعداد کمی از بیماران (۱۵-۱۰٪) MI نشانه ها و علایمی غیرمعمول داشته و حتی ممکن است کاملاً بدون علامت باشند. انفارکتوس های

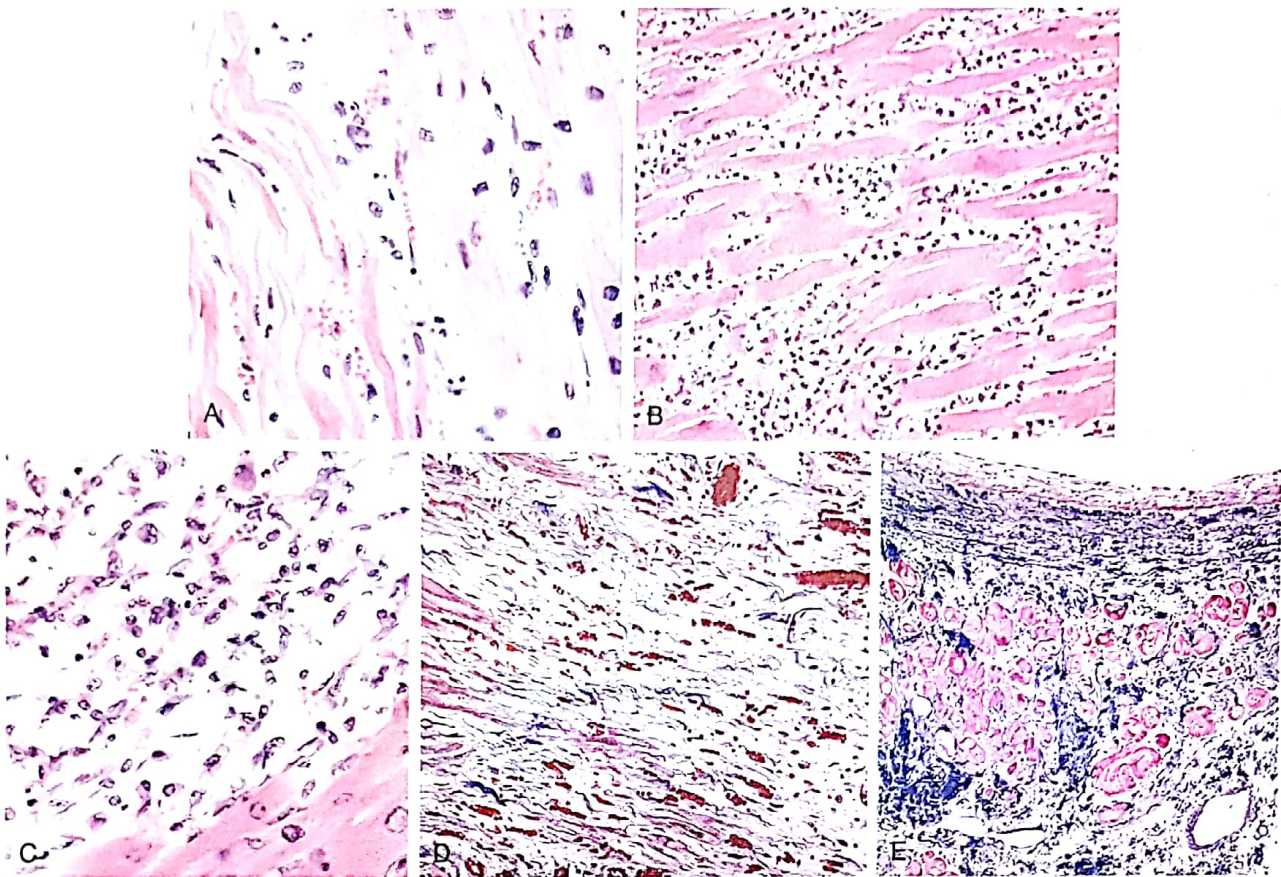
تعدیل انفارکتوس به دلیل خون رسانی مجدد

هدف درمان MI حاد حفظ حداکثر مقدار میوکارد ایسکمیک است که از طریق خون رسانی مجدد و تا حد امکان سریع بافت انجام می شود (که اصطلاح کاربردی آن: "زمان میوکارد است" (۱)، می باشد). خون رسانی مجدد از طریق ترومبولیز (حل کردن لخته با استفاده از فعال کننده پلاسمینوژن بافتی)، آنژیوپلاستی یا پیوند بای پس سرخرگ کرونری انجام می شود. با وجودی که حفظ قلب زنده (ولی در معرض خطر) باعث بهبود عاقبت کوتاه مدت و بلندمدت بیمار می گردد، ولی متأسفانه خون رسانی مجدد یک موهبت خالص نیست. در واقع برقراری مجدد جریان خون در بافت های ایسکمیک می تواند آسیب موضعی بیشتر از آنچه انتظار می رود را برمی انگیزد - که آسیب خونرسانی مجدد (۲) خوانده می شود. عواملی که در آسیب خونرسانی مجدد دخیلند عبارتند از: (۱) اختلال عملکرد میتوکندریایی: ایسکمی خاصیت نفوذپذیری غشاء میتوکندری را تغییر می دهد، که به نوبه خود به پروتئین ها اجازه جابجایی به درون میتوکندری را می دهد. این مسأله باعث تورم و پارگی غشاء خارجی می گردد و در نتیجه آزاد شدن محتویات میتوکندری، آپوپتوز را به پیش می برد؛ (۲) افزایش انقباض میوسیتی: در طول زمان ایسکمی، سطوح داخل سلولی کلسیم، به علت چرخش مختل کلسیم و آسیب سارکولم، افزایش می یابد. پس از برقراری مجدد جریان خون، انقباض میوفیبریل ها تشدید یافته و غیرقابل کنترل می شود، که باعث آسیب سایتواسکلتال و مرگ سلولی می گردد؛ (۳) رادیکال های آزاد، مانند: آنیون سوپراکسید ($O_2^{\cdot-}$)، پراکسید هیدروژن (H_2O_2)، اسید هیپوکلروس ($HOCl$)، اکسید نیتریک مشتق شده از پراکسی نیتريت، و رادیکال های هیدروکسیل (OH^{\cdot}) طی دقایقی از برقراری مجدد جریان خون تولید شده و از طریق تغییر پروتئین های غشاء و فسفولیپیدها باعث آسیب به میوسیت ها می شوند؛ (۴) تجمع لکوسیتی که می تواند عروق ریز میکروواسکولار را مسدود سازد و با پدیده فقدان جریان مجدد (no-reflow) همراه است. به علاوه، لکوسیت ها، پروتئازها و الاستازها را ایجاد می کنند که باعث مرگ سلولی می شوند؛ (۵) فعال شدن پلاکت و کمپلمان نیز با آسیب میکروواسکولار همراه است. تصور می شود که فعال شدن کمپلمان نقشی را از طریق آسیب اندوتلیوم در پدیده «no-reflow» بازی می کند.

تصویری از میوکارد بعد از خون رسانی مجدد در زمینه یک MI حاد شکل ۱۲-۱۰ نشان داده شده است. چنین انفارکتوس هایی در نتیجه آسیب عروقی و نشت داشتن، همورازیک می باشند. از نظر میکروسکوپی آسیب برگشت ناپذیر میوسیت ها به دنبال خون رسانی مجدد به صورت نکروز نوار انقباضی است در این فرآیند پاتولوژیک، نوارهای متراکم

1- time is myocardium

2- reperfusion injury



شکل ۱۱-۱. نمای میکروسکوپی MI و ترمیم آن. (A) انفارکتوس یک روزه که در آن نکروز انعقادی و الیاف موجی شکل دیده می‌شود، در مقایسه با رشته‌های طبیعی مجاور (سمت راست). سلول‌های نکروتیک توسط مایع ادم از هم جدا شده‌اند. (B) ارتشاح نوتروفیلی متراکم در یک MI دو تا سه روزه. (C) برداشت تقریباً کامل میوسیت‌های نکروتیک توسط فاگوسیتوز ماکروفاژها (۷-۱۰ روز). (D) بافت گرانولاسیون با حضور بافت همبند شل و مویرگ‌های فراوان مشخص می‌شود. (E) انفارکتوس بهبود یافته میوکارد حاوی جوشگاه کلاژنی متراکم. تعداد کمی سلول عضله قلب باقی مانده است. (D و E) رنگ آمیزی تری کروم ماسون را نشان می‌دهند که کلاژن را به رنگ آبی درمی‌آورد.

مسئول اکثریت مرگ‌های مرتبط با MI قبل از بستری شدن در بیمارستان می‌باشد.

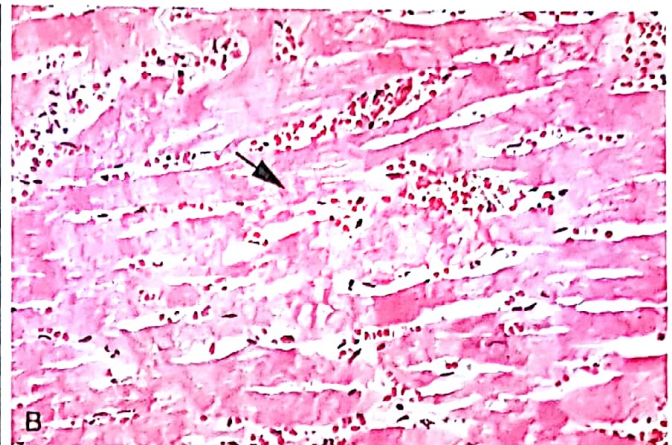
ارزیابی آزمایشگاهی MI بر پایه اندازه‌گیری سطح خونی ماکرومولکول‌هایی است که از طریق غشای سلولی آسیب دیده سلول‌های تخریب شده میوکارد به بیرون نشت می‌کنند (شکل ۱۳-۱۰). این مولکول‌ها عبارتند از میوگلوبین، تروپونین قلبی T و I (TnI و TnT)، کراتین کیناز (CK) (مخصوصاً ایزوفورم میوکاردی، CK-MB)، لاکتات دهیدروژناز، تروپونین‌ها و CK-MB برای آسیب میوکارد بسیار حساس و اختصاصی هستند.

- CK-MB، معیاری ارزشمند برای آسیب میوکارد باقی مانده است البته رتبه دوم را نسبت به تروپونین‌های اختصاصی قلبی دارد (قسمت بعدی را ببینید). فعالیت کلی CK معیار قابل اعتمادی جهت ارزیابی آسیب قلبی نیست زیرا ایزوفرم‌های متعددی از CK در مغز، میوکارد و عضله

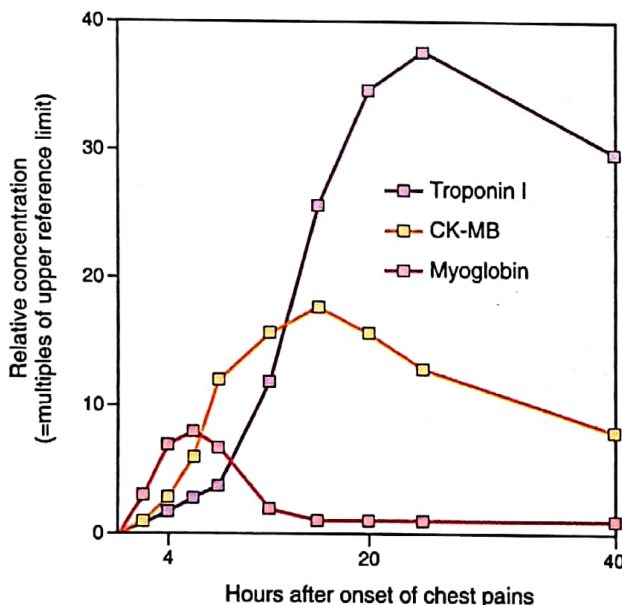
«خاموش» در بیماران مبتلا به دیابت شیرین (که در اینها نورویپاتی اتونوم، احساس درد را مختل می‌سازد) و در افراد مسن شایع است.

نبض معمولاً تند و ضعیف شده و بیماران، اغلب عرق می‌کنند و حالت تهوع دارند (خصوصاً در MI‌های دیواره خلفی). تنگی نفس شایع است و به دلیل اختلال انقباض پذیری میوکارد و اختلال عملکرد درجهٔ میترال و در نتیجه احتقان و خیز ریوی می‌باشد. در جریان MI گسترده (که بیش از ۴۰٪ از بطن چپ را درگیر می‌سازد) شوک کاردیوژنیک ایجاد می‌شود.

اختلالات الکتروکاردیوگرافی برای تشخیص MI مهمند. این تغییرات عبارتند از امواج Q و تغییرات قطعه ST و معکوس شدن موج T (دو مورد آخر منعکس‌کنندهٔ اختلالات ریپولاریزاسیون میوکارد هستند). آریتمی‌ها که به دلیل اختلالات الکتریکی میوکارد ایسکمیک و سیستم هدایتی ایجاد می‌شوند، شایع بوده و در واقع مرگ ناگهانی قلبی ناشی از آریتمی کشنده



شکل ۱۲-۱۰. خون‌رسانی مجدد در انفارکتوس میوکارد. A، برش عرضی قلب (که با تری فنیل تترازولیوم کلراید رنگ آمیزی شده)، یک انفارکتوس بزرگ دیواره قدامی میوکارد را نشان می‌دهد که به علت خونریزی از عروق آسیب دیده، هموراژیک می‌باشد. دیواره خلفی بالا قرار دارد. B، خونریزی و نوارهای انقباضی - که به صورت خطوط عرضی به شدت اتوزینوفیل و مشخص عرض فیبر عضلانی را طی می‌کنند (پیکان) - در اینجا به صورت میکروسکوپی دیده می‌شوند.



شکل ۱۳-۱۰. اندازه‌گیری‌های متوالی تروپونین و شکل میوکاردی کراتینیناز (CK-MB) در نقاط مختلف زمانی می‌تواند برای تخمین اندازه و زمان MI استفاده شود.

اسکلتی نیز یافت می‌شود. با این حال ایزوفورم CK-MB (که بیشتر در میوکارد وجود دارد ولی به مقدار کم در عضله اسکلتی نیز دیده می‌شود) معیار اختصاصی‌تر آسیب قلبی است. فعالیت CK-MB در طی ۲-۴ ساعت بعد از MI افزایش می‌یابد، در طی ۲۴-۴۸ ساعت به اوج خود می‌رسد و بعد از ۷۲ ساعت به مقدار طبیعی برمی‌گردد.

● به طور عادی، TnI و TnT در گردش خون یافت نمی‌شوند؛ هر چند، پس از MI حاد، هر دو طی ۲ تا ۴ ساعت قابل شناسایی می‌شوند، در ۴۸ ساعت به اوج می‌رسند و برای ۷-۱۰ روز بالا باقی می‌مانند. اگرچه حساسیت تروپونین قلبی و CK-MB در مراحل اولیه MI با هم برابر است ولی بالا باقی ماندن تروپونین برای حدود ۱۰ روز امکان تشخیص MI حاد بعد از طبیعی شدن سطح CK-MB را فراهم می‌کند. با خون‌رسانی مجدد، سطوح تروپونین و CK-MB به دلیل شسته شدن آنزیم از بافت نکروزه زودتر به حداکثر خود می‌رسد.

عواقب و عوارض انفارکتوس میوکارد

پیشرفت باورنکردنی در بهبود عاقبت بیماران به دنبال MI حاد اتفاق افتاده است. کل مرگ و میر داخل بیمارستانی برای MI، تقریباً ۷٪ است. متأسفانه، مرگ و میر خارج از بیمارستان، به طرز قابل توجهی بیشتر است: ۱/۳ افراد دچار MI‌های همراه با بالا رفتن ST (STEMIs) معمولاً در اثر آریتمی طی ۱ ساعت از شروع علائم، قبل از اینکه درمان پزشکی مناسبی را دریافت کنند، خواهند مرد. چنین آماری، میزان در حال افزایش بیماری شریان کرونر را در کشورهای در حال توسعه که کمبود امکانات

بیمارستانی دارند، به شدت نگران کننده می‌سازد. حدود سه چهارم بیماران یک یا چند عارضه زیر را به دنبال MI حاد تجربه می‌کنند (شکل ۱۴-۱۰):

● اختلال عملکرد انقباضی. در کل، MI‌ها با توجه به حجم آسیب، عملکرد پمپ بطن چپ را تحت تأثیر قرار می‌دهند. در اکثر موارد، درجاتی از نارسایی بطن چپ وجود دارد که به صورت افت فشارخون، احتقان ریوی و ادم ریوی خود را نشان می‌دهد. نارسایی شدید پمپ (شوگ کاردیوژنیک)

(مثلاً: فیبریلاسیون بطنی) در ساعت اول حداکثر است و پس از آن کم می شود.

• پریکاردیت. MI های تمام جدار می توانند باعث پریکاردیت فیبرینو همورازیک گردند؛ که این یک تظاهر اپیکاردی از التهاب میوکارد زیرین (شکل D، ۱۴-۱۰). با علایمی پیشرو همانند درد قدامی قفسه سینه و friction rub پریکاردی است. پریکاردیت به طور معمول ۲-۳ روز پس از انفارکتوس روی داده و سپس به تدریج طی چند روز بعدی برطرف می شود. انفارکتوس وسیع یا التهاب پریکاردی شدید، گاهی می تواند باعث افیوژن های بزرگ شده یا می تواند ارگانیزه گشته و چسبندگی های متراکمی را ایجاد کند که سرانجام به صورت ضایعه ای محدودکننده تظاهر یابد.

• دیلاتاسیون حفره. به دلیل ضعف عضله نکروزه، ممکن است کشش، نازک شدن و گشاد شدن نامتناسب منطقه نکرورخ دهد (مخصوصاً در انفارکتوس های آنتروسیپتال).

• ترومبوز جدار. در جریان هر انفارکتوسی، مجموع انقباض پذیری ضعیف میوکارد (که منجر به استاز می گردد) و آسیب اندوکاردی (که باعث ایجاد سطحی ترومبوز نیک می گردد) باعث ایجاد ترومبوز جدار می شود (شکل E، ۱۴-۱۰) و سرانجام باعث ترومبوا مبولی سمت چپ می گردد.

• آنوریسم بطنی. یکی از عوارض دیررس MI آنوریسم بطن است که معمولاً از انفارکتوس آنتروسیپتال جداری بزرگی که با تشکیل بافت جوشگاهی نازک در دیواره بهبود یافته است، ناشی می شود (شکل F، ۱۴-۱۰). اگرچه آنوریسم های بطنی معمولاً سبب تشکیل ترومبوزهای جدار، آریتمی ها و نارسایی قلبی می شوند، آنها پاره نمی شوند.

• نارسایی قلبی پیشرونده دیررس بعداً به عنوان IHD مزمن بحث می شود.

خطر ایجاد عوارض و پیش آگهی بعد از MI به اندازه، محل و نوع آن (انفارکتوس زیر اندوکارد در مقابل جداری) بستگی دارد. بنابراین انفارکتوس های جدار بزرگ با احتمال بالاتری با شوک کاردیوژنیک، آریتمی، و CHF دیررس همراهند. بیماران مبتلا به MI های جدار قدامی بیشترین خطر پارگی دیواره آزاد، تشکیل ترومبوز جدار و شکل گیری آنوریسم را دارند. برعکس، در انفارکتوس جدار خلفی احتمال بلوک های هدایتی شدید، درگیری بطن راست یا هر دو بیشتر است. وقتی که VSD های حاد در این منطقه رخ می دهد، مدیریت آنها دشوارتر است. در کل بیماران مبتلا به انفارکتوس قدامی سیر بالینی بدتری در

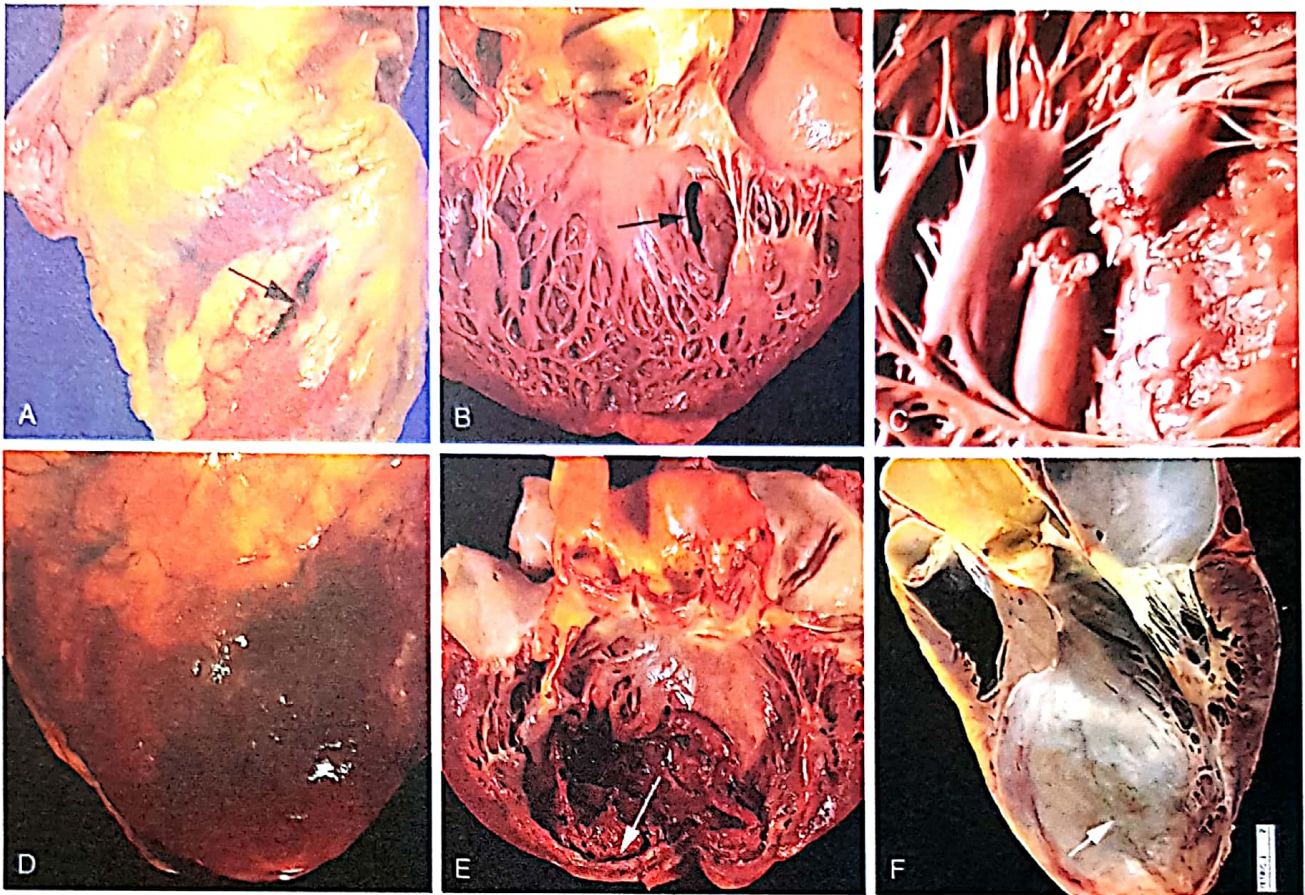
در تقریباً ۱۰ درصد بیماران بعد از MI های تمام جداری روی می دهد و به طور معمول با انفارکتوس هایی که ۴۰٪ یا بیشتر از بطن چپ را آسیب می زند، همراه می باشد.

• اختلال عملکرد عضله پاپیلری. اگرچه عضلات پاپیلری به طور ناشیعی پس از MI پاره می شوند، اینها اغلب غیرعملکردی هستند و به دلیل ایسکمی انقباض ضعیفی دارند که می تواند منجر به نارسایی و پس زدن خون از دریچه میترال شود. بعدها فیبروز و کوتاه شدن عضله پاپیلری یا اتساع کلی بطن نیز می تواند باعث نارسایی دریچه میترال گردد.

• انفارکتوس بطن راست. اگرچه انفارکتوس منفرد بطن راست، تنها در ۱٪ تا ۳٪ از MI ها روی می دهد، معمولاً بطن راست در همراهی با انفارکتوس سپتوم یا بطن چپ آسیب می بیند. در هر کدام از موارد، نارسایی قلب راست، پیامدی شایع است که باعث تجمع گردش خون وریدی و افت فشارخون سیستمیک می گردد.

• پارگی میوکارد. پارگی تنها ۱٪ تا ۵٪ از MI ها را عارضه دار می سازد، اما زمانی که روی می دهد معمولاً کشنده است. پارگی دیواره آزاد بطن چپ، شایع ترین است، و معمولاً باعث هموپریکارد سریعاً کشنده و تامپوناد قلبی می گردد (شکل A، ۱۴-۱۰). پارگی سپتوم بطنی، VSD به همراه شانت چپ به راست را ایجاد می کند (شکل B، ۱۴-۱۰)، و پارگی عضله پاپیلری باعث نارسایی شدید میترال می گردد (شکل C، ۱۴-۱۰). به طور شایعی پارگی طی ۳ تا ۷ روز پس از سکته روی می دهد - یعنی زمانی که در پروسه ترمیم و بهبودی، لیز بافت همبند میوکارد بیشترین میزان را دارد و بیشتر انفارکتوس به بافت گرانولاسیون نرم شکننده تبدیل شده است. عوامل خطر برای پارگی دیواره آزاد شامل: سن بالای ۶۰ سال، انفارکتوس های دیواره قدامی یا جانبی، جنس زن، فقدان هایپرتروفی بطن چپ، و اولین MI (چرا که اسکار همراه با MI های قبلی خطر پاره شدن میوکارد را محدود می سازند) می باشند.

• آریتمی ها. MI باعث تحریک پذیری میوکارد و اختلالات هدایتی می شود که می تواند باعث مرگ ناگهانی گردد. تقریباً ۹۰٪ از بیماران دچار اشکالی از اختلال ریتم می شوند که شیوع آن در STEMI ها در مقایسه با غیر STEMI ها بیشتر می باشد. آریتمی های ناشی از MI شامل: بلوک قلبی با درجات مختلف (شامل: آسیستول)، برادیکاردی، تاکی آریتمی های فوق بطنی، انقباضات پره ماچور بطنی یا تاکیکاردی بطنی، و فیبریلاسیون بطنی می باشند. خطر آریتمی های جدی



شکل ۱۴-۱۰. عوارض انفارکتوس میوکارد. (A-C) پاره شدن قلب. (A) پاره شدن دیواره آزاد قدامی میوکارد (پیکان). (B) پاره شدن سیتوم بطنی (پیکان). (C) پاره شدن عضله پایلاری. (D) پریکاردیت فیبرینی، سطح اپیکاردی همورازیک و خشن بر روی یک انفارکتوس حاد دیده می شود. (E) گسترش اخیر انفارکتوس قدامی راسی همراه با کشیدگی و نازک شدن دیواره (پیکان) و لخته های جداری. (F) آنوریسم بزرگ راس بطن چپ (پیکان).

شامل کسانی که قبل از رسیدن به بیمارستان فوت می کنند، نیز می باشد. پس از آن میزان مرگ و میر سالیانه ۳-۴ درصد است.

بیماری ایسکمیک مزمن قلب

IHD مزمن که کاردیومیوپاتی ایسکمیک نیز نامیده می شود، در واقع نارسایی پیشرونده قلبی است که ثانویه به آسیب ایسکمیک میوکارد ایجاد می شود. در اغلب موارد سابقه MI قبلی وجود دارد. در این شرایط IHD مزمن زمانی روی می دهد که ساز و کارهای جبرانی (مانند هایپرتروفی) میوکارد باقی مانده زنده شکست بخورند. در سایر بیماران، CAD شدید انسدادی می تواند اختلال عملکرد منتشر میوکارد را بدون انفارکتوس واضح ایجاد کند.

مقایسه با مبتلایان به انفارکتوس خلفی دارند. در جریان انفارکتوس های زیر اندوکارد، ممکن است ترومبوز در سطح اندوکاردی ایجاد شود ولی پریکاردیت، پارگی و آنوریسم به ندرت رخ می دهد.

علاوه بر اسکار مزبور، میوکارد زنده باقیمانده برای جبران توده انقباضی از دست رفته، تلاش می کند. در نواحی غیرانفارکته، هایپرتروفی و اتساع روی می دهد؛ این تغییرات در ترکیب با اسکار و نازک شدن مناطق انفارکته، مجموعاً بازآرایی بطنی^(۱) نامیده می شوند. هایپرتروفی اولیه جبرانی میوکارد انفارکته، از لحاظ همودینامیک سودمند است. اثر تطابقی بازآرایی می تواند پایمال گردد، و عملکرد بطنی ممکن است در زمینه گسترش و شکل گیری آنوریسم بطنی کاهش یابد.

پیش آگهی طولانی مدت به دنبال MI به عوامل زیادی بستگی دارد، که مهم ترین آنها عملکرد بطن چپ و شدت تنگی آترواسکلروتیک عروق خونساز به بقیه میوکارد زنده می باشند. میزان مرگ و میر کلی در طی سال اول حدود ۳۰٪ است که

1- Ventricular remodeling

ریخت شناسی

به طور معمول بیماران مبتلا به IHD مزمن هیپرتروفی و اتساع بطن چپ، را نشان می دهند و اغلب با مناطق مجزایی از اسکار خاکستری - سفید ناشی از انفارکتوس های بهبود یافته قبلی همراهند. معمولاً آترواسکلروز متوسط تا شدید سرخرگ های کرونری وجود دارد و گاهی اوقات انسداد کامل دیده می شود. اندوکارد معمولاً به صورت تکه ای دچار مناطق افزایش ضخامت فیبروز می گردد، ترومبوز جداری نیز ممکن است وجود داشته باشد. یافته های میکروسکوپی عبارتند از هیپرتروفی میوکارد، واکوئولیزاسیون منتشر میوسیت های زیر اندوکارد و فیبروز ناشی از انفارکتوس های قبلی.

خصوصیات بالینی

نارسایی قلبی شدید و پیش رونده، مشخصه IHD مزمن است که گاه دوره های جدیدی از آنژین یا انفارکتوس در آن رخ می دهد. آریتمی ها، CHF و MI مداخله گر مسؤول بیشترین ناتوانی و مرگ و میر مربوطه هستند.

سلول های بنیادی قلبی

به علت ناتوانی جدی که با IHD همراه می باشد، توجه و علاقه زیادی در بررسی احتمال استفاده از سلول های بنیادی قلبی برای جایگزینی میوکارد آسیب دیده وجود دارد. اگرچه بازسازی قلبی در چند یاخته ای ها (مانند سمندرهای آبی^(۱) و zebra fish) به خوبی توضیح داده شده است، میوکارد حیوانات رسته های بالاتر، به طور کلاسیک جمعیت سلولی پس میتوزی، بدون توانایی در رونویسی و تکثیر در نظر گرفته می شوند. به هر حال، شواهد فزاینده ای به وجود پیش سازهای مشتق از مغز استخوان - همچنین جمعیت کوچکی از سلول های بنیادی مستقر درون میوکارد - اشاره دارند که توانایی سکنایزینی مجدد در قلب پستانداران را دارند. این سلول ها، توسط بیان خوشه ای از مارکرهای سطحی سلولی مشخص می شوند که اجازه جداسازی و تخلیص آنها را می دهد. این سلول های بنیادین قلبی علاوه بر توانایی خود - بازسازی، تمامی دودمان سلولی که در میوکارد دیده می شود را هم می سازند. مانند تمامی سلول های بنیادین بافتی دیگر، تعداد آنها بسیار کم است. تکثیر سرشتی آنها کند است و در نوزادان بیشترین میزان را داشته و با سن کاهش می یابد. قابل توجه آنکه تعداد سلول های بنیادین و دودمان آنها

پس از آسیب میوکارد یا هیپرتروفی افزایش می یابند، اگرچه میزان آن محدود است و عملاً در قلب های دچار MI هیچ عملکردی در منطقه نکروزه به طور قابل توجه بهبود نمی یابد. با این حال، ظرفیت تحریک تکثیر این سلول ها در محیط زنده و سوسه انگیز است زیرا این کار می تواند بهبودی عملکرد میوکارد را پس از MI حاد یا IHD مزمن تسهیل کند. در مقابل، گسترش دادن این سلول ها خارج از محیط زنده و تجویز بعدی آنها پس از MI، فضای دیگری برای تحقیقات مستمر می باشد. متأسفانه، نتایج تاکنون کمتر از حد انتظار بوده اند. سلول های بنیادین کاشته شده ممکن است درجاتی از تمایز کاردیومیوسیتی را نشان دهند، اما دوام این سود محدود بوده است، و به طور آشکاری با ترمیم قدرت انقباضی همراه نمی باشد؛ به علاوه، ممزوج شدن نابجا در سیستم هدایتی قلب میزبان، خطر تشکیل کانون های آریتمیک خودمختار را به همراه دارد.

خلاصه

بیماری ایسکمیک قلب

- در اکثریت موارد، ایسکمی قلبی به دلیل آترواسکلروز سرخرگ کرونر بوده و اسپاسم عروق، واسکولیت و آمبولی عللی با شیوع کمتری هستند.
- ایسکمی قلبی به دلیل ناهماهنگی بین خون رسانی کرونر و نیاز میوکارد می باشد و به صورت سندرم های متفاوتی که با یکدیگر هم پوشانی دارند، تظاهر می یابد:
 - آنژین صدری: درد سینه فعالیتی به دلیل خون رسانی ناکافی است و به صورت نمادین به دلیل بیماری آترواسکلروتیک که باعث بیش از ۷۰٪ تنگی ثابت می شود (که تنگی بحرانی نیز نامیده می شود) ایجاد می گردد.
 - آنژین ناپایدار: به دلیل شکاف یا پارگی کوچک پلاک آترواسکلروزی ایجاد می شود که باعث تجمع پلاکت ها، انقباض عروق و ایجاد ترومبوز جداری می شود که لزوماً انسدادی نیست.
 - انفارکتوس حاد میوکارد: معمولاً از ترومبوز های حاد به دنبال پارگی پلاک ایجاد می شود. بیشترین تعداد آنها در پلاک هایی روی می دهند که قبلاً تنگی بحرانی را نشان نداده اند.
 - مرگ قلبی ناگهانی: به دلیل آریتمی های کشنده و به طور معمول بدون آسیب حاد و واضح میوکارد ایجاد می شود.

تاکی کاردی (ضربان قلب سریع)، برادیکاردی (ضربان قلب آهسته)، یک ریتم نامنظم همراه انقباض طبیعی بطن، دیلاریزاسیون آشفته بدون انقباض عملکردی بطن (فیبریلاسیون بطنی)، یا بدون هیچ فعالیت الکتریکی (آسیستول) تظاهر یابند. بیماران ممکن است از اختلال ریتم آگاه نباشند یا ممکن است یک "قلب در حال مسابقه" (racing) یا طپش قلب (palpitation) را متذکر شوند. از دست رفتن برون ده کافی قلبی به علت آریتمی ثابت می تواند، حس گيجی (نزدیک به سنکوپ)، از دست رفتن هوشیاری (سنکوپ)، یا مرگ ناگهانی قلبی را ایجاد کند (مطالب بعدی را رؤیت کنید) آسیب ایسکمیک، شایع ترین علت اختلال ریتم به دلیل آسیب مستقیم یا در اثر اتساع حفرات قلبی و تغییرات متعاقب در شروع به کار سیستم هدایتی می باشد.

با شیوعی به مراتب کمتر، علل ارثی آریتمی ها قرار دارند. اینها به دلیل جهش هایی در ژن هایی که کانال های یونی متعددی را تنظیم می کنند، ایجاد می گردند که به نوبه خود دیلاریزاسیون و ریپلاریزاسیون سلول های میوکارد را تنظیم می کنند. چنین *channelopathy* هایی، سوبستراهای مهمی برای آریتمی های کشنده می باشند (اما خوشبختانه ناشی نیستند). آنها عامل پنهان بعضی از موارد مرگ ناگهانی قلبی هستند که بعداً بحث می شود.

مرگ ناگهانی قلبی

مرگ ناگهانی قلبی (SCD)، که اکثراً به صورت مرگ ناگهانی تعریف می شود، به طور معمول در نتیجه آریتمی های ثابت بطنی در افرادی است که بیماری ساختاری قلبی زمینه ای دارند، که ممکن است در گذشته علامتدار بوده یا نبوده باشد، تعداد ۳۰۰,۰۰۰ تا ۴۰۰,۰۰۰ انسان، سالانه تنها در ایالات متحده قربانی SCD هستند. بیماری شریان کرونر، علت پیشروی مرگ است، که مسؤول ۸۰٪ تا ۹۰٪ از موارد می باشد؛ متأسفانه، SCD اغلب، اولین تظاهر IHD است. جالب توجه اینکه، به طور معمول، اتوپسی تنها بیماری آترواسکلروتیک مزمن شدیدی را نشان می دهد؛ پارگی حاد پلاک، تنها در ۱۰٪ تا ۲۰٪ از موارد یافت می شود. MI های بهبود یافته قدیمی، در تقریباً ۴۰٪ از موارد وجود دارند.

در قربانیان جوانتر SCD، سایر علل غیرآترواسکلروتیک شایع ترند، که عبارتند از:

- ناهنجاری های ارثی (*channelopathies*) یا اکتسابی سیستم هدایتی قلب
- ناهنجاری های مادرزادی شریان کرونر

○ کار دیو میوپاتی ایسکمیک، نارسایی قلبی پیشرونده به علت آسیب ایسکمیک است، چه در اثر انفارکتوس (های) قلبی و چه در اثر ایسکمی مزمن.

● ایسکمی میوکارد باعث از دست رفتن عملکرد میوسیتی در طی ۱ تا ۲ دقیقه می شود اما تنها پس از ۲۰ تا ۴۰ دقیقه باعث نکروز می گردد. انفارکتوس میوکارد براساس علائم، تغییرات الکتروکاردیوگرافی و اندازه گیری سطح سرمی CK-MB و تروپونین تشخیص داده می شود. ایجاد تغییرات بافت شناسی یا ظاهری انفارکتوس نیازمند ساعت ها تا روزها زمان می باشد.

● انفارکتوس توسط مداخله درمانی (مثلاً: ترومبولیز یا استنت گذاری) تعدیل می گردد که میوکارد در خطر را نجات می دهد اما ممکن است آسیب مرتبط با بازگشت مجدد گردش خون را نیز القاء کند.

● عوارض انفارکتوس عبارتند از پارگی بطن، پارگی عضله پاپیلاری، ایجاد آنوریسم، ترومبوز جداری، آریتمی، پریکاردیت و CHF.

آریتمی ها

همان طور که به خوبی شناخته شده است، قلب شامل سیستم هدایتی تخصصی است که حاوی میوسیت های تحریکی می باشد که سرعت و ریتم انقباض قلب را تنظیم می کنند و برای عملکرد طبیعی قلب ضروری می باشند. این سیستم تحت نفوذ مستقیم ورودی های عصبی (مثلاً تحریک واگ)، عوامل آدرنرژیک (مثلاً اپی نفرین [آدرنالین])، هایپوکسی، و غلظت های پتاسیم (به طور مثال: هایپرکالمی می تواند انتقال سیگنال را تماماً بلوک کند) می باشد. اجزاء سیستم هدایتی عبارتند از: ۱) ضربان ساز گره سینوسی دهلیزی (SA) (که در محل اتصال زائده دهلیز راست و ورید اجوف فوقانی قرار دارد)، ۲) گره دهلیزی بطنی (AV) (که در دهلیز راست در طول سپتوم دهلیزی قرار گرفته است)، ۳) باندل هایس، که دهلیز راست را به سپتوم بطنی مرتبط می سازد، و تقسیمات بعدی به درون ۴) انشعابات دسته های راست و چپ که بطن های مربوطه خود را تحریک می کنند.

اختلالات سیستم هدایتی میوکارد، می توانند مداوم یا اسپرادیک (پاروکسیسمال) باشند. ریتم های نابجا می توانند از هر جایی از سیستم هدایتی آغاز شوند، از گره SA به سمت پایین تا سطح یک میوسیت منفرد؛ آنها به طور معمول، به دو گروه منشأ گیرنده از دهلیز (فوق بطنی) یا دارای منشأ از درون میوکارد بطنی تقسیم می شوند. آریتمی ها می توانند به صورت

دارند.

ارتباط بیماری شریان کرونر با نقاط پایانی مختلف بالینی که قبلاً بحث گردید، در شکل ۱۵-۱۰ نمایش داده شده است. پیش‌آگهی بیمارانی که نسبت به SCD آسیب‌پذیرند در نتیجه مداخله پزشکی، خصوصاً به وسیله کاشت cardioverter-defibrillatorهای خودکار، که حملات فیبریلاسیون بطنی را حس کرده و به روش الکتریکی آنها را بی‌اثر می‌سازند، به طور قابل ملاحظه‌ای پیشرفت کرده است.

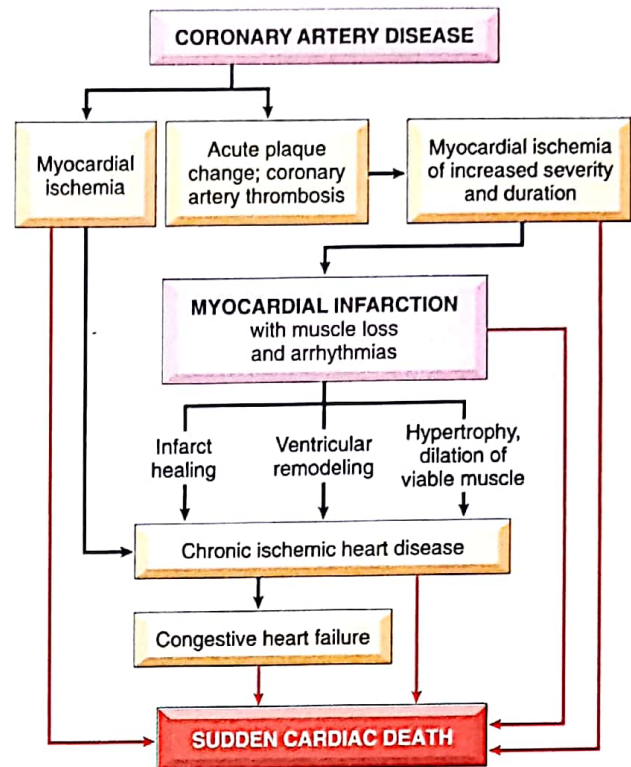
خلاصه

آریتمی‌ها

- آریتمی‌ها می‌توانند به علت تغییرات ایسکمیک یا ساختاری در سیستم هدایتی یا توسط عدم ثبات الکتریکی میوسیت‌ها ایجاد شوند. آریتمی‌ها در قلب‌هایی که از نظر ساختاری طبیعی هستند، در اکثر اوقات در نتیجه جهش‌هایی در کانال‌های یونی که باعث رپلاریزاسیون یا دیپلاریزاسیون نابجا می‌شوند، ایجاد می‌گردند.
- SCD در اکثر اوقات به علت بیماری شریان کرونر که باعث ایسکمی می‌شود، ایجاد می‌گردد. به طور معمول، تحریک‌پذیری میوکارد در نتیجه ایسکمی غیرکشنده یا فیبروزی که از قبل به علت آسیب میوکاردی پیشین ایجاد شده است، روی می‌دهد. SCD به میزان کمتری به علت پارگی حاد پلاک به همراه ترومبوز ایجاد می‌شود که آریتمی سریع‌اً کشنده‌ای را القاء می‌کند.

بیماری قلبی ناشی از افزایش فشارخون

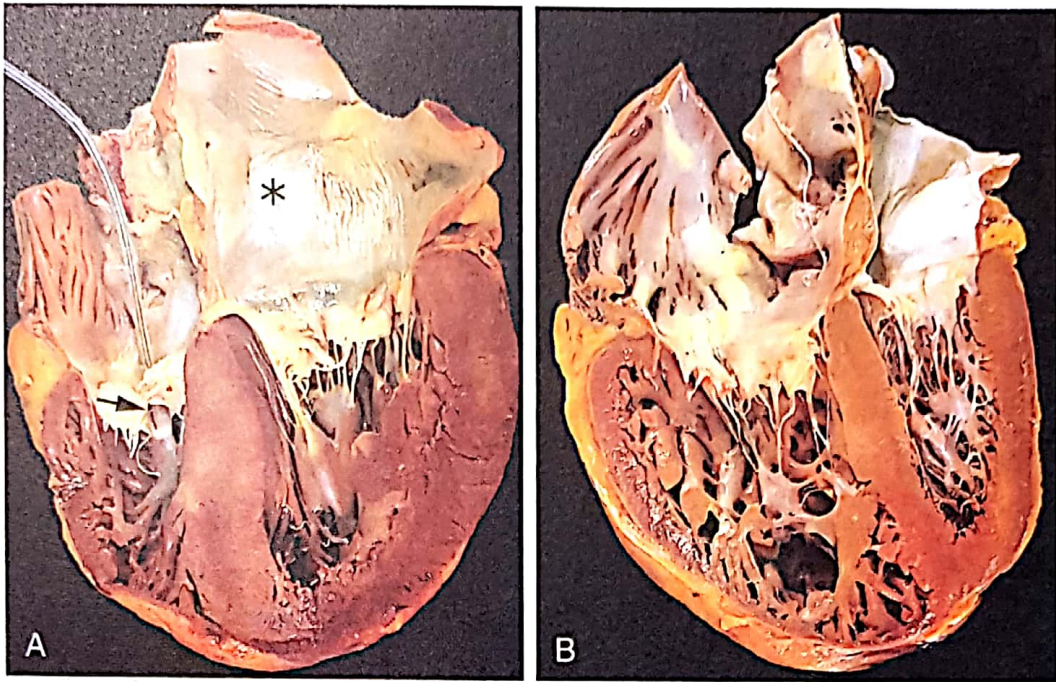
همان طور که در فصل ۹ بحث گردید، افزایش فشارخون^(۱) اختلالی شایع، به همراه ناتوانی قابل توجه است و بسیاری از اعضا شامل قلب، مغز، و کلیه‌ها را درگیر می‌سازد. نکاتی که در اینجا مطرح می‌گردند، به ویژه بر روی عوارض اصلی قلبی افزایش فشارخون که از پرباری فشاری و هایپرتروفی بطن منتج می‌شوند، تمرکز دارند. هایپرتروفی میوسیت‌ها یک پاسخ تطابقی به پرباری فشاری است؛ محدودیت‌هایی برای ظرفیت انقباضی میوکارد وجود دارد، و افزایش فشارخون دائمی، به تدریج می‌تواند با اختلال عملکرد، اتساع قلب، CHF، و حتی مرگ ناگهانی به اوج خود برسد. اگرچه بیماری قلبی ناشی از افزایش فشارخون، بیشتر سمت چپ قلب را ثانویه به افزایش فشارخون سیستمیک درگیر می‌سازد، افزایش فشار پولمونر نیز می‌تواند باعث تغییرات



شکل ۱۵-۱۰. مسیرهای پیشرفت بیماری ایسکمیک قلبی که ارتباط میان بیماری شریان کرونر و عوارض اصلی آن را نشان می‌دهد.

- پرولاپس دریچه میترال
- میوکاردیت یا سارکوئیدوز
- کاردیومیوپاتی دیلاته یا هایپرتروفیک
- افزایش فشارخون پولمونر
- هایپرتروفی میوکارد. افزایش توده قلبی یک فاکتور خطر مستقل برای SCD است؛ بنابراین، در بعضی از افراد جوان که ناگهانی می‌میرند، شامل ورزشکاران، هایپرتروفی ناشی از افزایش فشارخون یا افزایش بدون دلیل توده قلب تنها یافته پاتولوژیک می‌باشد.
- مکانیسم نهایی SCD در اکثر مواقع، یک آریتمی کشنده است (به عنوان مثال: آسیستول یا فیبریلاسیون بطنی). جالب توجه اینکه، نیازی نیست که انفارکتوس آشکاری روی دهد؛ ۸۰٪ تا ۹۰٪ از بیمارانی که از SCD رنج می‌برند اما به طور موفقیت‌آمیزی احیاء شده‌اند، شواهد آنزیمی یا ECG دال بر نکرور میوکارد را نشان نمی‌دهند - حتی اگر علت اولیه IHD بوده باشد! اگرچه آسیب ایسکمیک (و سایر شرایط پاتولوژیک) می‌تواند مستقیماً بر اجزاء اصلی سیستم هدایتی تأثیر بگذارد، اکثر موارد آریتمی‌های کشنده به وسیله تحریک‌پذیری الکتریکی میوکاردی برانگیخته می‌شوند که دور از سیستم هدایتی قرار

1- Hypertensive heart disease



شکل ۱۶-۱۰. بیماری قلبی ناشی از افزایش فشارخون. A، بیماری قلبی ناشی از افزایش فشارخون سیستمیک (سمت چپ). ضخیم شدن هم‌مرکز قابل توجه دیواره بطن چپ و در نتیجه کاهش اندازه حفره آن وجود دارد. بطن چپ و دهلیز چپ در سمت راست و در رأس نمای چهار حفره‌ای قلب قرار گرفته است. یک ضربان‌ساز به صورت تصادفی در بطن راست وجود دارد (پیکان). به گشادی دهلیز چپ (علامت ستاره) توجه کنید. این امر به دلیل سفت شدن بطن چپ و شل شدن نامناسب آن در زمان دیاستول و در نتیجه اضافه بار حجمی دهلیز رخ می‌دهد. B، کورپولمونل مزمن. بطن راست (که در سمت چپ این تصویر نشان داده شده است)، به طور قابل توجهی متسع و هایپرتروفیه بوده و در همراهی آن، دیواره آزاد ضخیم شده و تراپیکول‌های هایپرتروفیه وجود دارد. شکل و حجم بطن چپ به علت بطن راست بزرگ شده، به هم خورده است.

ریخت‌شناسی

همان‌طور که قبلاً ذکر شد، افزایش فشارخون سیستمیک، پرباری فشاری را به قلب تحمیل می‌کند و با تغییرات ظاهری و میکروسکوپی همراه است که تا حدی از تغییراتی که توسط پرباری حجمی ایجاد می‌شوند، متمایز می‌باشند. خصوصیت اصلی بیماری قلبی ناشی از افزایش فشارخون سیستمیک، هایپرتروفی بطن چپ است که معمولاً تا مراحل انتهایی همراه اتساع بطن نیست (شکل A، ۱۶-۱۰). وزن قلب می‌تواند از ۵۰۰ گرم (طبیعی، ۳۲۰ تا ۳۶۰ گرم) هم تجاوز کند و ضخامت دیواره بطن چپ می‌تواند از ۲/۰ cm (طبیعی ۱/۲ تا ۱/۴ سانتی‌متر) تجاوز کند. با گذشت زمان، افزایش ضخامت دیواره بطن چپ باعث سفتی و اختلال پرشدن بطن در زمان دیاستول می‌گردد. این امر باعث بزرگی دهلیز چپ می‌شود. در بیماری قلبی ناشی از افزایش فشارخون سیستمیک طولانی‌مدت که باعث نارسایی احتقانی می‌شود،

افزایش فشار در سمت راست قلب گردد - که کورپولمونل^(۱) نامیده می‌شود.

بیماری قلبی ناشی از افزایش فشارخون سیستمیک

معیارهای تشخیص بیماری قلبی ناشی از افزایش فشارخون سیستمیک عبارتند از: (۱) هایپرتروفی بطن چپ در غیاب سایر پاتولوژی‌های قلبی عروقی (مثلاً: تنگی دریچه)، و (۲) شرح حال یا شواهد پاتولوژیک دال بر افزایش فشار خون. مطالعه قلب Framingham بدون هیچ شکی ثابت کرد که حتی افزایش فشارخون خفیف (بالای ۱۴۰/۹۰ mmHg)، اگر به اندازه کافی طولانی باشد، باعث هایپرتروفی بطن چپ می‌گردد. تقریباً ۲۵٪ از جمعیت آمریکا، اقل از این درجه از افزایش فشار خون رنج می‌برند.

1- cor pulmonale

جدول ۴-۱۰. اختلالات مستعدکننده فرد برای قلب ریوی

بیماری‌های پارانشیم ریه
بیماری انسدادی مزمن ریه
فیروز منتشر بینابینی ریه
پنوموکونیوزها
فیروز کیستیک
برونشکتازی
بیماری‌های عروق ریوی
ترومبآمبولی مکرر ریوی
هیپرتانسیون اولیه ریوی
آرتریت گسترده ریوی (مانند گرانولوماتوز و گنر)
انسداد عروقی ناشی از داروها، سموم یا پرتوتابی
میکروآمبولی‌های گسترده ریوی تومور
اختلالات مؤثر بر حرکات قفسه سینه
کیفواسکولیوز
چاقی شدید (سندرم Pickwickian)
بیماری‌های عصبی - عضلانی
اختلالاتی که باعث انقباض سرخرگ‌های ریوی می‌شوند
اسیدوز متابولیک
هیپوکسمی
انسداد راه‌های هوایی اصلی
هیپوونتیلاسیون ایدیوپاتیک آلونولی

بیماری عروقی ریوی ایجاد می‌شود - داشته باشد (جدول ۴-۱۰).

ریخت‌شناسی

در قلب ریوی حاد معمولاً بطن راست تنها اتساع را نشان می‌دهد. اگر آمبولی باعث مرگ ناگهانی شود حتی اندازه قلب نیز طبیعی خواهد بود. قلب ریوی مزمن با هیپرتروفی بطن راست (و اغلب دهلیز راست) مشخص می‌شود. در موارد شدید ضخامت دیواره بطن راست قابل مقایسه و حتی بیشتر از بطن چپ است (شکل B، ۱۶-۱۰). با ایجاد نارسایی بطنی، دهلیز و بطن راست اغلب گشاد می‌باشند. از آنجا که قلب ریوی مزمن در زمینه افزایش فشارخون پولمونر ایجاد می‌شود، سرخرگ‌های ریوی اغلب حاوی پلاک‌های آترومایی و سایر ضایعات مطرح‌کننده افزایش فشار طول کشیده می‌باشند.

به طور معمول بطن متسع است.

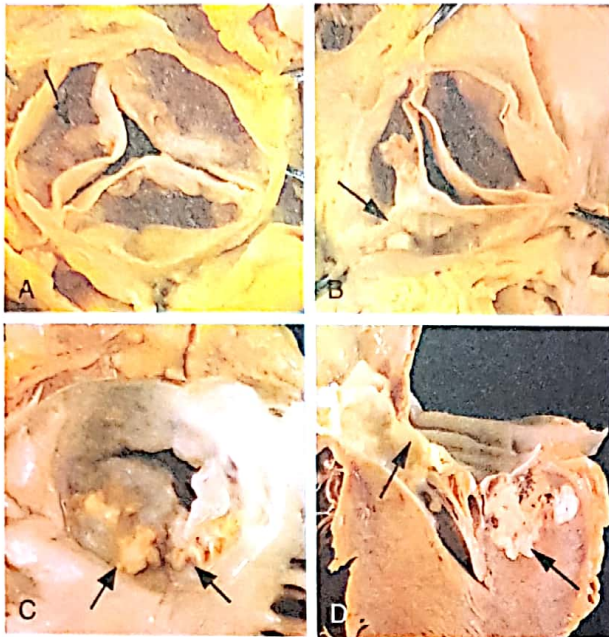
در نمای میکروسکوپی، قطر عرضی میوسیت‌ها افزایش یافته، و هسته‌های برجسته و بزرگ و پررنگ ("هسته‌های واگنی شکل"^(۱)) و همچنین فیروز بین سلولی هم وجود دارد.

خصوصیات بالینی

بیماری قلبی جبران‌شده ناشی از افزایش فشارخون به طور معمول بدون علامت بوده و فقط از طریق کشف فشارخون بالا در معاینات فیزیکی معمول یا از طریق ECG یا تغییرات الکتروکاردیوگرافی هایپرتروفی بطن چپ مورد شک قرار گیرد. در تعدادی از بیماران، بیماری فقط با شروع فیبریلاسیون دهلیزی (ثانویه به بزرگی دهلیز چپ) و یا CHF مورد توجه قرار می‌گیرد. سازوکارهایی که توسط آنها افزایش فشارخون باعث نارسایی قلبی می‌شوند، به طور کامل فهمیده نشده‌اند؛ احتمالاً میوسیت‌های هایپرتروفیه نمی‌توانند با کفایت منقبض شوند که شاید در نتیجه اختلالات ساختاری در سارکومرهای که جدیداً ساخته شده‌اند باشد و نیز به دلیل اینکه تأمین عروقی برای نیازهای توده افزایش یافته عضلانی کافی نمی‌باشد. با توجه به شدت و مدت زمان وضعیت موجود و علت زمینه‌ای هایپرتانسیون و کفایت کنترل درمانی، بیمار می‌تواند (۱) طول عمر طبیعی داشته و به عللی غیرمرتبط فوت کند، (۲) دچار IHD پیشرونده به دلیل اثرات افزایش فشارخون در آترواسکلروز کرونری شود (۳) دچار آسیب پیشرونده کلیوی یا سکته مغزی شود یا (۴) دچار نارسایی پیشرونده قلبی شود. مرگ قلبی ناگهانی نیز افزایش می‌یابد. کنترل مؤثر هایپرتانسیون می‌تواند مانع ایجاد یا باعث پسرفت هایپرتروفی قلبی و خطرات وابسته آن شود.

بیماری قلبی ناشی از افزایش فشارخون ریوی (قلب ریوی)

قلب ریوی عبارت است از هایپرتروفی و گشادی بطن راست - که به طور شایعی با نارسایی قلب راست همراه می‌باشد - که به دلیل هایپرتانسیون ریوی ناشی از بیماری اولیه پارانشیم ریه یا عروق ریوی باشد (جدول ۴-۱۰). گشادی و هایپرتروفی بطن راست به دلیل نارسایی بطن چپ (یا در اثر بیماری مادرزادی قلبی)، اساساً شایع‌تر است اما براساس این تعریف حذف می‌شود. قلب ریوی می‌تواند در شروع حاد باشد، مانند آمبولی ریوی، یا می‌تواند شروعی آهسته و موزیانه - مانند زمانی که به علت پرباری‌های فشاری طول کشیده در شرایط بیماری ریوی مزمن و



شکل ۱۷-۱۰. دژنراسیون کلسیفیک دریچه‌ای. A، تنگی کلسیفیه آنورت در دریچه‌ای که قبلاً طبیعی بوده است (از بالای دریچه رؤیت شده است). توده‌های ندولار کلسیم داخل سینوس والسالوا توده و انباشته شده‌اند (پیکان). توجه کنید که پیوستگاه‌ها (Commisure) مانند تنگی دریچه آنورت ناشی از روماتیسم به هم جوش نخورده‌اند (شکل C، ۱۹-۱۰). B، تنگی کلسیفیه آنورت در دریچه مادرزادی دولتی روی داده. یکی از لت‌ها، فیوژنی ناقص در مرکز خود دارد که رافه خوانده می‌شود (پیکان). C و D، کلسیفیکاسیون حلقوی میترال، به همراه ندول‌های کلسیفیه درون آنولوس (حاشیه پیوستگی) لت‌های میترال (پیکان). C، نمای دهلیز چپ. D، سطح برش گسترش کلسیفیکاسیون را به داخل میوکارد زیرین نشان می‌دهد. چنین درگیری ساختارهای مجاور نزدیک به سپتوم بین‌بطنی می‌تواند به سیستم هدایتی تجاوز کند.

دریچه (شایع‌ترین هدف دریچه میترال است) یا چند دریچه را مبتلا نماید. جریان غیرطبیعی از طریق دریچه‌های بیمار، به طور معمول صداهای غیرطبیعی قلبی را ایجاد می‌کند که سوفل^(۳) خوانده می‌شوند؛ ضایعات شدید حتی می‌توانند به صورت لرزش^(۴) لمس شوند. بسته به دریچه درگیر، سوفل‌ها در نواحی مختلفی از دیواره قفسه سینه بهتر شنیده می‌شوند؛ به علاوه، طبیعت (نارسایی در برابر تنگی) و شدت بیماری دریچه‌ای، کیفیت و زمان سوفل را (مثلاً؛ سوفل‌های سیستولی خشن یا دیاستولی نرم) معین می‌کند. پیش‌آگهی بیماری دریچه‌ای به دریچه مبتلا، شدت ابتلا،

خلاصه

بیماری قلبی ناشی از افزایش فشارخون

- بیماری قلبی ناشی از افزایش فشارخون می‌تواند هم بطن راست و هم بطن چپ را مبتلا نماید. درگیری بطن راست را قلب ریوی (کور پولمونل) می‌نامند. افزایش فشار، هیپرتروفی سلول‌های عضلانی قلب و فیبروز بینابینی را القاء می‌کند که باعث افزایش ضخامت دیواره و سفتی آن می‌شود.
- در افزایش مزمن فشار سیستیمیک، هیپرتانسیون باعث هیپرتروفی هم مرکز بطن چپ می‌شود که اغلب با اتساع دهلیز چپ به دلیل پرشدن ناقص دیاستولی بطن همراه است. پرباری فشاری بالای مداوم می‌تواند باعث نارسایی بطن به همراه اتساع گردد.
- قلب ریوی از هیپرتانسیون ریوی به دلیل اختلالات اولیه پارانشیم ریه یا اختلالات عروقی ایجاد می‌شود. هایپرتروفی بطن راست و دهلیز راست هر دو مشخصه آن هستند، اتساع نیز زمانی که نارسایی روی می‌دهد، ممکن است دیده شود.

بیماری‌های دریچه‌ای قلب

- بیماری‌های دریچه‌ای از تنگی یا نارسایی دریچه‌ای (بی‌کفایتی^(۱) یا پس‌زدن^(۲) خون) و یا از هر دو ناشی می‌شوند.
- تنگی، بازشدن ناکامل دریچه و ایجاد انسداد در برابر جریان رو به جلوی خون می‌باشد. تنگی دریچه‌ای تقریباً همیشه به دلیل اختلالات اولیه لت‌ها بوده و همیشه یک فرآیند مزمن (مثل کلسیفیکاسیون یا ایجاد بافت جوشگاه) می‌باشد.
- نارسایی، بسته‌شدن ناکامل دریچه و ایجاد برگشت خون (back flow) می‌باشد. نارسایی دریچه‌ای می‌تواند به دلیل بیماری درون‌زاد لت‌های دریچه‌ها (مثل اندوکاردیت) یا گسیختگی ساختمان‌های حمایت‌کننده (مثل آنورت، حلقه دریچه میترال، طناب‌های تاندونی، عضلات پاپیلاری یا دیواره آزاد بطن) بدون آسیب اولیه لت‌ها می‌باشد. نارسایی دریچه‌ای ممکن است به صورت ناگهانی و به دنبال پاره‌شدن طناب‌های تاندونی یا بی‌سر و صدا به عنوان پیامدی از بافت جوشگاهی در لت‌ها و به عقب کشیده‌شدن آنها ایجاد شود.
- تنگی یا رگورژیتاسیون ممکن است به تنهایی یا با هم در یک دریچه ایجاد شوند. بیماری دریچه‌ای ممکن است فقط یک

1- incompetence
3- Murmur

2- regurgitation
4- Thrill

جدول ۵-۱۰. علل بیماری های اکتسابی دریچه ای قلب

بیماری دریچه میترال	بیماری دریچه آئورت
تنگی میترال	تنگی آئورت
ایجاد بافت جوشگاهی پس از التهاب (بیماری روماتیسمی قلبی)	ایجاد بافت جوشگاهی پس از التهاب (بیماری روماتیسمی قلبی)
	تنگی کلسیفیه دریچه آئورت ناشی از پیری
	کلسیفیکاسیون دریچه ای که به صورت مادرزادی بد شکل است.
رگورژیتاسیون میترال	رگورژیتاسیون آئورت
ناهنجاری های لت های دریچه و محل های اتصال آنها	بیماری درونی دریچه
ایجاد بافت جوشگاهی پس از التهاب	ایجاد بافت جوشگاهی پس از التهاب (بیماری روماتیسمی قلبی)
اندوکاردیت عفونی	اندوکاردیت عفونی
پرولاپس دریچه میترال	
فیبروز دریچه ناشی از داروی Fen-phen	
ناهنجاری های دستگاه Tensor	
پارگی عضله پایلاری	بیماری آئورت
اختلال عملکرد عضله پایلاری (فیبروز)	گشادی دژنراتیو آئورت
پارگی طناب های تاندونی	آئورتیت سیفیلیسی
	اسپوندیلیت انکیلوزان
	آرتریت روماتوئید
	سندرم مارفان
ناهنجاری های حفره بطن چپ و یا حلقه	
بزرگی بطن چپ (میوکاردیت، کاردیومیوپاتی اتساعی)	
کلسیفیکاسیون حلقه میترال	

فرماید).

مهم ترین دلایل بیماری های اکتسابی دریچه ای در جدول ۵-۱۰ خلاصه شده اند. تنگی اکتسابی دریچه های آئورت و میترال مسؤول تقریباً دو سوم تمام بیماری های دریچه ای می باشد.

بیماری دژنراتیو دریچه

بیماری دژنراتیو دریچه ای، نامی است که برای توصیف تغییراتی که یکپارچگی ماتریکس خارج سلولی (ECM) دریچه ای را تحت تأثیر قرار می دهند، به کار می رود. تغییرات دژنراتیو عبارتند از:

- کلسیفیکاسیون ها، که می توانند لتی^(۲) (به طور معمول در دریچه آئورت) (شکل ۱۷A, B) یا حلقوی^(۳) (در دریچه میترال) (شکل ۱۷C, D) باشند. معمولاً کلسیفیکاسیون حلقوی میترال، بدون علامت است مگر اینکه به سیستم

حاد یا مزمن بودن آن و اثربخشی ساز و کارهای جبرانی بستگی دارد. به عنوان مثال، تخریب ناگهانی یک لت دریچه آئورت به دنبال عفونت می تواند باعث رگورژیتاسیون شدید و شروع ناگهانی نارسایی قلبی شود. برعکس، تنگی دریچه میترال به دلیل تب روماتیسمی معمولاً سال ها طول می کشد و بیمار به خوبی اثرات بالینی آن را تا دوره دیررس بیماری تحمل می کند. ناهنجاری های دریچه ای می توانند مادرزادی یا اکتسابی باشند. تاکنون، شایع ترین ضایعه مادرزادی دریچه ای، دریچه دولتی آئورت است، که شامل تنها دو لت عملکردی به جای شکل طبیعی سه تایی است؛ این مالفورماسیون با شیوع ۱٪ تا ۲٪ در تمامی تولدهای زنده روی می دهد، و با تعدادی از جهش ها شامل آنهایی که پروتئین های مسیر سیگنال دهی Notch را درگیر می سازند، همراه است. دو لت، اندازه ای غیرمساوی دارند و لت بزرگتر رافه ای^(۱) در خط وسط را نشان می دهد که نتیجه جداسازی ناقص لت هاست (شکل ۱۷B, ۱۰-۱۷). عموماً دریچه های دولتی آئورت در اوائل زندگی نه تنگ شده و نه بی کفایت هستند؛ هر چند، اینها برای کلسیفیکاسیون دژنراتیو زودرس و پیشرونده مستعدتر می باشند (مطالب بعدی را ملاحظه

1- raphe
3- annular

2- cuspal

خصوصیت معمول تنگی دژنراتیو آئورت نیست ولی ممکن است لت‌ها به صورت ثانویه فیبروزه و ضخیم گردند. مرحله زودرس‌تر و از نظر همودینامیک بی‌اهمیت فرآیند کلسیفیکاسیون، اسکروز دریچه آئورت نامیده می‌شود.

خصوصیات بالینی

در بیماری شدید، منفذ دریچه ۸۰-۷۰ درصد کاهش می‌یابد (از یک ناحیه طبیعی به مساحت تقریباً 4cm^2 به کوچکی 0.5cm^2 تا 1cm^2). به دلیل هیپرتروفی هم مرکز بطن چپ، برون‌ده قلبی حفظ می‌شود و انسداد مزمن مسیر خروجی می‌تواند فشارهای بطن چپ را به 200mmHg و بیشتر برساند. میوکارد هیپرتروفیک نسبت به ایسکمی مستعد می‌باشد و ممکن است آنژین ایجاد شود. اختلال عملکرد سیستولی و دیاستولی باعث CHF شده و در نهایت عدم جبران قلبی رخ می‌دهد. ایجاد آنژین، CHF یا سنکوپ در تنگی آئورت پیش‌درآمد عدم جبران قلبی است و در صورتی که به وسیله جراحی درمان نشود، پیش‌آگهی بدی خواهد داشت؛ بدون مداخله جراحی، ۵۰٪ تا ۸۰٪ از بیماران طی ۳ تا ۲ سال از شروع علایمی مانند CHF، آنژین، و سنکوپ می‌میرند.

دریچه میترا ل میگزومایی

در دژنراسیون میگزومایی دریچه میترا ل یک یا هر دو لت میترا ل، سست^(۱) و دارای پرولاپس بوده و این امر باعث برجسته شدن بالونی آنها در جریان سیستول به داخل دهلیز چپ می‌شود. پرولاپس دریچه میترا ل شکل اولیه دژنراسیون میگزومایی میترا ل است و در ۵۰٪ تا ۲/۴ درصد بزرگسالان ایالات متحده دیده می‌شود. این حالت یکی از شایع‌ترین اشکال بیماری دریچه‌ای قلب در جهان غرب است. مردان و زنان به نسبت مساوی درگیر می‌شوند. دژنراسیون میگزومایی ثانویه دریچه میترا ل در هر زمینه دیگری که رگورژیتاسیون میترا ل رخ دهد (مثل IHD) ایجاد می‌شود.

پاتوژنز

اساس و پایه دژنراسیون اولیه میگزوماتو، ناشناخته است. با این حال، یک نقص درونی زمینه‌ای (احتمالاً سیستمیک) در ساخت یا بازآرایی بافت همبند، محتمل می‌باشد. بنابراین، دژنراسیون میگزوماتوی دریچه میترا ل تظاهراتی شایع از

هدایتی مجاور دست‌اندازی کند.

- کاهش تعداد فیبروبلاست‌ها و میوفیبروبلاست‌های دریچه
- تغییرات در ECM، در بعضی موارد، تغییرات شامل افزایش پروتئولیکان و کاهش کلاژن فیبریلی و الاستین (دژنراسیون میگزوماتو) می‌باشند؛ در سایر موارد، دریچه فیبروتیک و جوشگاهی می‌شود.
- تغییراتی در تولید ماتریکس متالوپروتئیناز یا مهارکننده‌های آنها

تغییرات دژنراتیو در دریچه‌های قلب، احتمالاً بخشی غیرقابل اجتناب از فرآیند پیری می‌باشد که این مسأله به دلیل فشارهای مکانیکی مکرری که دریچه‌ها در معرض آنها قرار دارند، است - ۴۰ میلیون ضربه در سال، به همراه هر بازشدن و بسته‌شدن طبیعی نیازمند تغییر شکل اساسی دریچه‌ای است.

تنگی کلسیفیه آئورت

دژنراسیون کلسیفیه آئورت، شایع‌ترین علت تنگی آئورت است. اگرچه فرسودگی ("wear and tear") پیشرونده ناشی از سن، ساز و کار پاتولوژیکی است که در اغلب موارد پیشنهاد شده است، فیروز و کلسیفیکاسیون لت‌ها به طور فزاینده‌ای به عنوان معادل دریچه‌ای آرتریواسکلروز ناشی از سن در نظر گرفته می‌شوند. بنابراین، آسیب مزمن در اثر هایپرلیپیدمی، افزایش فشارخون، التهاب، و سایر عواملی که در آترواسکلروز دخیلند، احتمالاً نقشی قابل توجه را در پاتوژنز بازی می‌کند. در اکثر موارد، دژنراسیون کلسیفیه بدون علامت بوده و تنها به طور تصادفی از طریق مشاهده کلسیفیکاسیون‌ها در عکس روتین قفسه سینه یا در اتوپسی کشف می‌شود. در سایر بیماران، اسکروز و/یا کلسیفیکاسیون دریچه‌ای می‌تواند به حد کافی شدید باشند که تنگی ایجاد کرده و مداخله جراحی را ضروری سازند.

با افزایش میانگین سنی جمعیت در ایالات متحده، میزان بروز تنگی کلسیفیه آئورت نیز افزایش می‌یابد. در دریچه‌های طبیعی، تنگی کلسیفیه معمولاً در ۷۰ تا ۸۰ سالگی آغاز می‌شود. ولی در دریچه‌های آئورت دولتی سن شروع پایین‌تر است (اغلب ۵۰ تا ۴۰ سال).

ریخت‌شناسی

شاه‌علامت تنگی کلسیفیه آئورت توده‌های کلسیفیه برجسته در سطح پشتی لت‌هاست. این توده‌ها به داخل سینوس‌های والسالوا نیز گسترش یافته و از نظر مکانیکی بازشدن دریچه‌ها را دچار مشکل می‌کنند (شکل ۱۷۸A, B). جوش خوردن محل اتصال (معمولاً علامتی از التهاب قبلی)



شکل ۱۸-۱۰. دژنراسیون میگزومایی دریچهٔ میترا. برجسته‌شدن واضح همراه با پرولاپس لت خلفی دریچه میترا به داخل دهلیز چپ وجود دارد (پیکان). دهلیز نیز متسع است که نشانگر نارسایی دریچه‌ای و پرباری حجمی طولانی‌مدت است. بطن چپ در سمت راست این نمای چهار حفره‌ای قرار دارد.

اکثر موارد، سیر طبیعی و روند بالینی خوش‌خیمی وجود دارد، حدود ۳٪ دچار عوارضی مانند رگورژیتاسیون قابل توجه همودینامیک میترا و نارسایی احتقانی قلب، مخصوصاً اگر طناب‌ها یا لت‌های دریچه‌ای پاره شوند می‌شوند. بیماران دچار دژنراسیون اولیه میگزوماتویی همچنین در معرض خطر بالاتر اندوکاردیت عفونی (مطلب بعدی را ببینید) و همچنین مرگ ناگهانی قلبی به دلیل آریتمی‌های بطنی قرار دارند. سکتی یا سایر انفارکتوس‌های سیستمیک ممکن است به ندرت به دلیل آمبولی لخته‌هایی که در دهلیز چپ تشکیل می‌شوند، ایجاد شود.

بیماری روماتیسمی دریچه‌ها

تب روماتیسمی یک بیماری التهابی حاد چند دستگاه بدن و با واسطه ایمنی است که پس از عفونت‌های استرپتوکوکی بتا همولیتیک گروه A (معمولاً فارنژیت، اما به ندرت نیز با عفونت‌های سایر محل‌ها مانند پوست) رخ می‌دهد. بیماری روماتیسمی قلب تظاهر قلبی تب روماتیسمی است. این بیماری

سندرم مارفان (به علت جهش‌های فیبریلین - ۱) است (فصل ۶)، و گاهی در سایر اختلالات بافت همبند نیز روی می‌دهد. در بعضی بیماران دارای بیماری اولیه، شواهد اضافه جزئی دال بر ناهنجاری‌های ساختاری در بافت همبند سیستمیک، شامل اسکولیوز و قوس عمیق کام، ممکن است یافت شود. نقایصی ظریف در پروتئین‌های ساختاری (یا در سلول‌هایی که آنها را می‌سازند) ممکن است بافت‌های همبندی غنی از میکروفیبریل‌ها و الاستین را که از نظر همودینامیکی تحت فشار هستند (مثلاً دریچه‌های قلبی) به منظور ساخت ECM ناقص تحریک نمایند. تغییر میگزوماتو ثانویه احتمالاً، در اثر آسیب به میوفیبروبلاست‌های دریچه به دنبال فشارهای همودینامیکی مزمن نابجا حاصل می‌شود.

ریخت‌شناسی

دژنراسیون میگزومایی دریچهٔ میترا با بالونی‌شدن^(۱) (hooding) لت‌های میترا مشخص می‌شود (شکل ۱۸-۱۰). لت‌های مبتلا بزرگ، ضخیم و نرم هستند. طناب‌های تاندونی نیز اغلب طویل و شکننده بوده و گاهی پاره می‌شوند. در آنهایی که بیماری اولیه میترا دارند، درگیری همزمان دریچهٔ تری‌کوسپید نیز شایع است (۲۰ تا ۴۰ درصد موارد)، با شیوع کمتری ابتلای دریچهٔ آئورت و ریوی نیز وجود دارد. در بررسی بافت‌شناسی تغییر اصلی نازک‌شدن لایه‌ای از دریچه است که به عنوان لایه فیبروز شناخته می‌شود (و حفظ یکپارچگی ساختمان لت‌ها به آن وابسته است) و همراه با گسترش به لایه اسفنجی میانی به دلیل رسوب زیاد مادهٔ میگزومایی (موکوئیدی) است. این تغییرات هم در دژنراسیون میگزومایی به دلیل نقایص درون‌زاد ECM (اولیه) و هم در رگورژیتاسیون به سایر فرآیندهای عامل (مثل اختلال عملکرد ناشی از ایسکمی) دیده می‌شود.

خصوصیات بالینی

بیشتر بیماران بدون علامتند و ناهنجاری دریچه‌ای به صورت تصادفی در جریان معاینهٔ بالینی کشف می‌شود. در تعداد کمی از موارد، بیماران ممکن است از تپش قلب، تنگی نفس یا درد سینه غیرمعمول شاکی باشند. ضربه میان‌سیستولی به دلیل کشش ناگهانی لت‌های بزرگ دریچه و طناب‌های تاندونی آن در زمان بسته‌شدن دریچه سمع می‌شود. ممکن است سوفل رگورژیتاسیونی نیز وجود داشته باشد یا نداشته باشد، اگرچه در

1- ballooning

که اجسام Aschoff خوانده می‌شوند. برای تب روماتیسمی پاتوگنومونیک هستند (شکل B, ۱۹-۱۰); اینها تجمعاتی از لنفوسیت‌ها (عمدتاً سلول‌های T)، پلاسماسل‌های پراکنده، و ماکروفاژهای فعال شده چاقی هستند که سلول‌های Antischkow نامیده می‌شوند و گاهی نواحی نکروز فیبرینوئید را نشانه‌گذاری می‌کنند. سلول‌های Antischkow، سیتوپلاسم فراوان و هسته‌های مرکزی به همراه کروماتین فشرده‌ای دارند که یک نوار موجدار، بلند و باریک را ایجاد می‌کند (که سلول‌های کاترپیلار^(۱) خوانده می‌شوند). در طول تب حاد روماتیسمی، اجسام Aschoff در هر کدام از سه لایه قلب یافت می‌شوند - پریکارد، میوکارد، یا اندوکارد (شامل دریچه‌ها). بنابراین، گفته می‌شود که تب روماتیسمی یک پان‌کاردیت با تظاهرات برجسته زیر را ایجاد می‌کند:

- پریکارد، یک اگرودای فیبرینی را نشان می‌دهد که عموماً بدون عارضه برطرف می‌شود.
- درگیری میوکارد - میوکاردیت - باعث شکل‌گیری اجسام Aschoff پراکنده درون بافت همبند بینایی می‌شود.
- درگیری دریچه‌ای باعث نکروز فیبرینوئید و رسوب فیبرین در طول خطوط بسته‌شدن لته‌ها می‌گردد (شکل A, ۱۹-۱۰) که سبب شکل‌گیری وژتاسیون‌های ۱ تا ۲ میلی‌متری - ضایعات زگیلی^(۲) - می‌شود که باعث اختلالی جزئی در عملکرد قلب می‌گردد.

بیماری روماتیسمی مزمن قلب با سازماندهی التهاب حاد و اسکار بعدی مشخص می‌شود. اجسام Aschoff با اسکار فیبروزه جایگزین می‌شوند، بنابراین این ضایعات به ندرت در بیماری روماتیسمی مزمن قلب دیده می‌شوند. به طور شاخص‌تر، لته‌های دریچه به طور دائم ضخیم و کشیده می‌شوند. به طور کلاسیک، دریچه‌های میترال ضخیم‌شدگی لته‌ها، جوش خوردن کمیسورها و کوتاه‌شدگی، و ضخیم‌شدگی و فیوژن کوردا تندینا را نشان می‌دهند (شکل C-E, ۱۹-۱۰). پل‌های فیبروزی در عرض کمیسورهای دریچه‌ای و کلسیفیکاسیون، تنگی‌های دهان ماهی^(۳) یا "سوراخ دکمه"^(۴) را به وجود می‌آورند (شکل C, ۱۹-۱۰). بررسی میکروسکوپی، نئوواسکولاریزاسیون (به طور واضح در شکل D, ۱۹-۱۰) و فیبروز منتشر را نشان می‌دهد که ساختار طبیعی لته‌ها را از بین می‌برد.

مهم‌ترین پیامد عملکردی بیماری روماتیسمی قلب، تنگی دریچه و رگورژیتاسیون می‌باشد؛ تنگی غلبه دارد.

با التهاب تمامی قسمت‌های قلب همراه است اما التهاب دریچه و اسکار، مهم‌ترین تظاهرات بالینی آن را به وجود می‌آورند.

اساساً بیماری دریچه‌ای، شکل تنگی فیبروتیک و تغییر شکل دهنده دریچه میترال را به خود می‌گیرد؛ در واقع بیماری روماتیسمی قلبی، عملاً تنها علت تنگی اکتسابی میترال است. در طی چند دهه گذشته میزان بروز تب روماتیسمی و در نتیجه بیماری روماتیسمی قلبی در بسیاری از کشورهای صنعتی به دلیل بهبود وضعیت اجتماعی اقتصادی، تشخیص و درمان سریع فارنژیت استرپتوکوکی و کاهش توجیه نشده بیماری‌زایی گونه‌های زیادی از استرپتوکوک‌های گروه A کاهش قابل توجهی یافته است. معه‌ذا، در کشورهای در حال توسعه و مناطق فقیر روستایی در ایالات متحده تب روماتیسمی و بیماری روماتیسم قلبی همچنان یکی از مشکلات مهم سلامت اجتماعی می‌باشند.

پاتوژنز

تب حاد روماتیسمی، یک واکنش افزایش حساسیت است که به طور کلاسیک ناشی از آنتی‌بادی‌هایی بر علیه مولکول‌های استرپتوکوک گروه A است که همچنین واکنشی متقاطع با آنتی‌ژن‌های میزبان هم دارند (فصل ۴ را نیز رؤیت فرمایید). مخصوصاً، آنتی‌بادی‌هایی علیه پروتئین‌های M گونه‌های خاصی از استرپتوکوک به پروتئین‌هایی در میوکارد و دریچه‌های قلبی متصل می‌شوند و از طریق فعالسازی کمپلمان و سلول‌های دارای گیرنده Fc (شامل ماکروفاژها) سبب آسیب می‌شوند. سلول‌های CD4+ T که پپتیدهای استرپتوکوکی را تشخیص می‌دهند نیز می‌توانند با آنتی‌ژن‌های میزبان واکنش متقاطع ایجاد کنند و پاسخ‌های التهابی با واسطه سایتوکین را برانگیزند. تأخیر مشخصه ۲ تا ۳ هفته‌ای پس از عفونت تا شروع علائم، زمانی را که برای تولید پاسخ ایمنی لازم است توجیه می‌کند. ضایعات کاملاً عاری از استرپتوکوک‌ها هستند. از آنجایی که تعداد کمی از بیماران آلوده دچار تب روماتیسمی می‌شوند (۳٪ تخمین زده شده است)، احتمالاً یک استعداد ژنتیکی ایجاد واکنش متقاطع پاسخ‌های ایمنی را تحت نفوذ و تسلط دارد. ضایعات مزمن فیبروزه، پیامد قابل پیش‌بینی بهبود و اسکار مرتبط با برطرف‌شدن التهاب حاد می‌باشند.

ریخت‌شناسی

تب حاد روماتیسمی، توسط کانون‌های التهابی مجزا در بافت‌های متعدد مشخص می‌شود. ضایعات التهابی میوکارد -

1- caterpillar cells
3- fish mouth

2- Verrucae
4- button hole

می شود). معیارهای مینور از قبیل تب، آرترالژی، تغییرات ECG، یا سطح خونی بالای واکنش دهنده های فاز حاد می توانند برای حمایت از تشخیص کمک کننده باشند.

بعد از اولین حمله و ایجاد خاطره ایمنونولوژیک، فرد به شدت مستعد فعالیت مجدد بیماری به دنبال عفونت های بعدی استرپتوکوکی می باشد. کاردیت با هر عود بدتر می شود و آسیب ایجاد شده اثر تجمعی دارد. هرچند کاردیت روماتیسمی مزمن معمولاً تا سال ها یا حتی دهه ها بعد از حمله آغازین تب روماتیسمی علایم بالینی ایجاد نمی کند. علایم و نشانه های بیماری دریچه ای بستگی به دریچه مبتلا دارد. علاوه بر سوفل های مختلف قلبی، هیپرتروفی و گشادی قلب و CHF، بیماران مبتلا به بیماری روماتیسمی قلبی مزمن دچار آریتمی (مخصوصاً فیبریلاسیون دهلیزی در حضور تنگی میترال) و عوارض ترومبوآمبولیک به دلیل ترومبوزهای جداری دهلیز شده و به علاوه دریچه های دارای اسکار و دفورمه بیشتر برای اندوکاردیت عفونی مستعد می باشند. پیش آگهی طولانی مدت بسیار متغیر است. در بعضی بیماران، تغییر شکل دریچه ای باعث اختلالات همودینامیک شده و منجر به فیروز و تغییر شکل بیشتر می گردد. ترمیم و جایگزینی دریچه های مبتلا به کمک جراحی پیش آگهی بیماران مبتلا به بیماری روماتیسمی قلبی را بهبود بخشیده است.

اندوکاردیت عفونی

اندوکاردیت عفونی عفونتی جدی است که نیازمند تشخیص و مداخله سریع می باشد. تهاجم میکروبی به اندوکارد جداری یا دریچه های قلبی (اغلب به همراه تخریب بافت قلبی زیرین) به طور مشخصه ای باعث ایجاد وژتاسیون های شکننده و حجیم متشکل از بقایای نکروزه، لخته و ارگانیسم ها می شود. آئورت، ساک های آنوریسمی، سایر عروق خونی و وسایل پروتزی نیز می توانند آلوده شوند. قارچ ها، ریکتزیاها (عوامل تب Q) و گونه های کلامیدیا نیز می توانند باعث اندوکاردیت شوند ولی اکثریت موارد به وسیله باکتری های خارج سلولی ایجاد می شود. اندوکاردیت عفونی براساس سرعت و شدت سیر بالینی به انواع حاد و تحت حاد تقسیم می شود. تفاوت بین این دو ناشی از ویرولانسی میکروب عامل و وجود یا فقدان بیماری قلبی زمینه ای است. قابل توجه اینکه، همیشه مرز آشکاری بین اندوکاردیت حاد و تحت حاد وجود ندارد، و خیلی از موارد در طیفی بین این دو شکل قرار می گیرند.

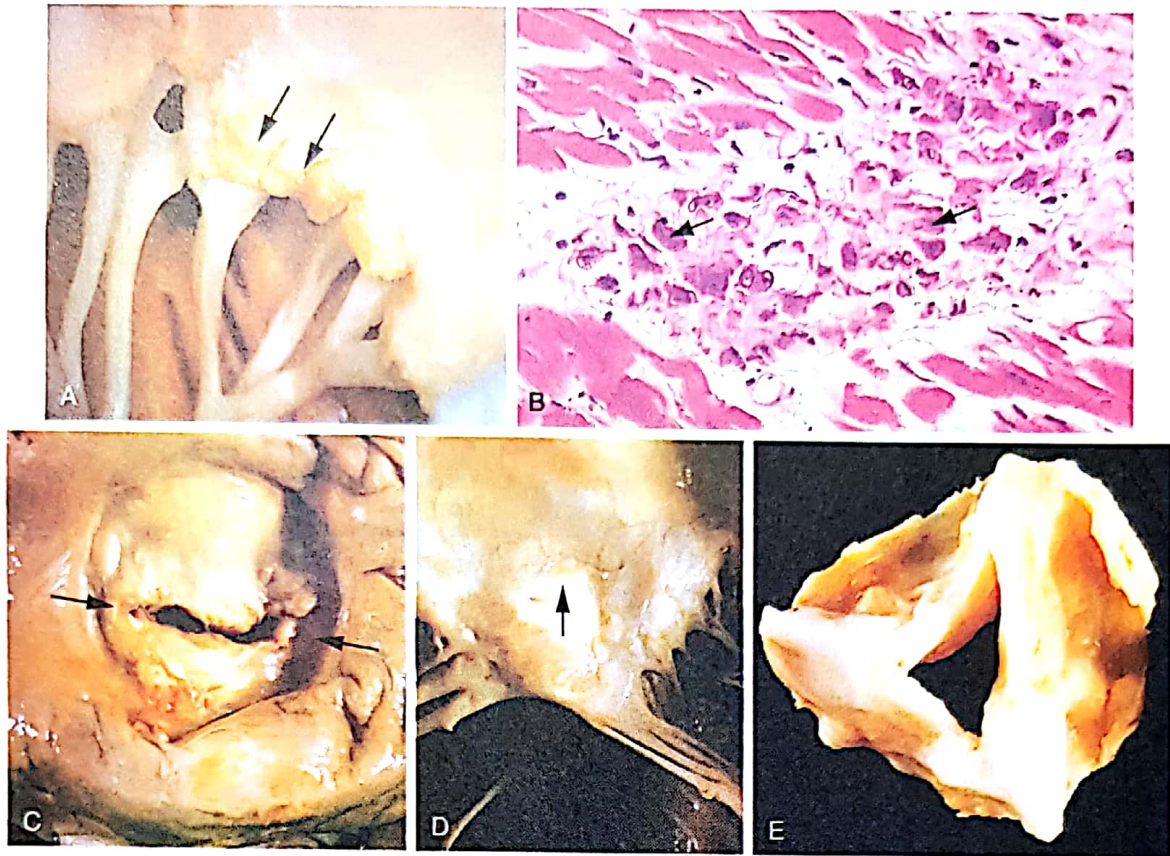
دریچه میترال به تنهایی در ۷۰٪ از موارد درگیر می باشد، در ۲۵٪ مابقی ترکیبی از بیماری آئورت و میترال است؛ دریچه تریکوسپید معمولاً با شیوع کمتری (و شدت کمتری) درگیر می باشد، و دریچه پولمونر تقریباً همیشه بری از آسیب است. به همراه تنگی فشارنده میترال، دهلیز چپ به طور پیشرونده ای به دلیل پرباری فشاری متسع می شود که این مسأله وضعیت را برای فیبریلاسیون دهلیزی مستعد می سازد. ترکیب اتساع و فیبریلاسیون، زمینه ای مساعد برای ترومبوز است و تشکیل ترومبوزهای بزرگ جداری شایع می باشد. احتقان وریدی پاسیو طولانی مدت باعث تغییراتی در عروق و پارانشیم ریه می گردد که مشخصه نارسایی قلب چپ هستند. با گذر زمان، این وضعیت باعث هایپرتروفی و نارسایی بطن راست می گردد. در تنگی خالص میترال، عموماً بطن چپ طبیعی است.

خصوصیات بالینی

تب روماتیسمی حاد اکثراً در کودکان ایجاد می شود و نمای بالینی اصلی آن کاردیت است ولی حدود ۲۰٪ موارد حمله اولیه در بزرگسالان دیده می شود. که آرتریت، تظاهر غالب آن می باشد. نشانه ها در تمامی گروه های سنی، به طور معمول ۳-۲ هفته پس از عفونت استرپتوکوکی شروع شده و علایم پیشروی آن تب و پلی آرتریت مهاجر - یک مفصل بزرگ پس از دیگری دچار درد و تورم برای دوره ای چند روزه می شود - می باشد که با بهبود خودبخودی بدون ناتوانی باقیمانده دنبال می گردد. اگرچه کشت ها در زمان شروع نشانه ها برای استرپتوکوک منفی هستند، تیتراهای سرمی برای یک یا چند آنتی ژن استرپتوکوکی (مثلاً: استرپتولیزین O یا DNAase) معمولاً افزایش یافته اند. علایم بالینی کاردیت عبارتند از صدای سایش پریکارد و آریتمی ها. میوکاردیت می تواند آن قدر شدید باشد که باعث گشادی قلب و ایجاد نارسایی میترال و CHF شود. با این وجود کمتر از ۱٪ بیماران از تب حاد روماتیسمی فوت می کنند. اندوکاردیت عفونی براساس زمان و شدت دوره بالینی به اشکال حاد و تحت حاد تقسیم بندی می شود.

تشخیص تب حاد روماتیسمی با وجود شواهد سرولوژی عفونت استرپتوکوکی قلبی به همراه دو یا تعداد بیشتری از معیارهایی که جونز نامیده می شوند، داده می شود: (۱) کاردیت، (۲) پلی آرتریت مهاجر مفاصل بزرگ، (۳) ندول های زیرجلدی، (۴) راش های پوستی اریتم مارژیناتوم و (۵) کره سیدنهام، یک اختلال نورولوژیک که به وسیله حرکات سریع، بدون هدف و غیرارادی مشخص می شود (رقص سنت ویتوس^(۱)) هم خوانده

1- St. Vitus dance



شکل ۱۹-۱۰. بیماری روماتیسمی حاد و مزمن قلب. (A) والولیت روماتیسمی حاد میترال بر روی بیماری مزمن روماتیسمی قلب اضافه شده است. وژتاسیون‌های (زگیل‌ها) کوچکی در طول خط بسته‌شدن دریچه‌های میترال دیده می‌شود (پیکان‌ها). اپیزودهای قلبی والولیت روماتیسمی باعث افزایش ضخامت فیبروز و چسبندگی طناب‌های تاندونی می‌گردد. (B) نمای میکروسکوپی اجسام آشوف در بیمار مبتلا به کاردیت روماتیسمی حاد. تکرور مرکزی به همراه تجمع محیطی سلول‌های التهابی تک هسته‌ای شامل تعدادی ماکروفاژ فعال با هستک‌های برجسته و کروماتین مرکزی موجدار (کاتریلار) وجود دارد (پیکان‌ها). (C و D) تنگی میترال به همراه افزایش ضخامت منتشر فیبروزی و تخریب لتهای دریچه و چسبیدن محل‌های اتصال لتهای هم (پیکان‌ها) و ضخیم و کوتاه شدن طناب‌های تاندونی. همان طور که از بالای دریچه دیده می‌شود، اتساع واضح دهلیز چپ وجود دارد (C). (D) لت قدامی دریچه روماتیسمی میترال باز شده. به ایجاد عروق جدید التهابی توجه کنید (پیکان). (E) نمونه‌ای که به وسیله جراحی از تنگی روماتیسمی آنورت برداشته شده است، ضخیم‌شدگی و تخریب لتهای به همراه چسبندگی محل‌های اتصال لتهای را نشان می‌دهد.

پاتوژنز

اندوکاردیت عفونی می‌تواند بر روی دریچه‌هایی که قبلاً طبیعی بوده‌اند ایجاد شود، اما ناهنجاری‌های قلبی، شرایط را برای چنین عفونت‌هایی مستعد می‌سازند؛ بیماری روماتیسمی قلب، پرولاپس دریچه میترال، دریچه آنورت دولتی و تنگی کلسیفیه آنورت تماماً شرایطی شایع هستند. در حال حاضر دریچه‌های مصنوعی قلب (بعداً توضیح داده می‌شوند) ۱۰٪ تا ۲۰٪ از تمامی موارد اندوکاردیت عفونی را شامل می‌شوند. رسوبات استریل حاوی پلاکت و فیبرین در محل خطوط ضربان‌ساز کاتترهای عروقی درجا و اندوکارد تخریب شده به دلیل جریان جهشی ناشی از بیماری‌های قلبی تماماً می‌توانند محل‌هایی برای کاشته شدن

- اندوکاردیت حاد معمولاً به عفونتی پرسر و صدا و مخرب اطلاق می‌گردد که در جریان آن ارگانیسمی با ویرولانسی بالا به یک دریچه طبیعی حمله می‌کند و علی‌رغم مصرف آنتی‌بیوتیک و جراحی می‌تواند باعث ناتوانی و مرگ و میر اساسی گردد.
- اندوکاردیت تحت حاد عبارت است از درگیری و ایجاد عفونت توسط ارگانیسمی با ویرولانسی پایین بر روی دریچه‌های اسکاردار و مخصوصاً بدشکل قلبی. بیماری اغلب بی‌سر و صدا بوده - حتی موارد درمان نشده - و چند هفته تا چند ماه طول کشیده و در نهایت بیشتر بیماران بعد از دریافت درمان آنتی‌بیوتیکی مناسب بهبود می‌یابند.

دریچه آئورت و میترا شایع ترین محل های عفونت می باشند، اگرچه دریچه تریکوسپید هدف شایعی در زمینه سوء مصرف داروی داخل وریدی است. وژتاسیون ها می توانند منفرد یا متعدد باشند و ممکن است بیش از یک دریچه را درگیر سازند، اینها می توانند گاهی میوکارد زیرین را خورده و یک حفره آبه ایجاد کنند (آبه حلقه ای^(۱)) (شکل B, ۲۱-۱۰). ریزش آمبولی ها به علت طبیعت شکننده وژتاسیون ها، شایع می باشد. از آنجایی که وژتاسیون های تکه تکه حاوی تعداد زیادی ارگانیسم ها می باشند، آبه ها اغلب در محل هایی که آمبولی ها جایگزین می شوند، ایجاد می گردند، که باعث بروز انفارکتوس های سپتیک و آنوریسم های میکوتیک می شود. اندوکاردیت تحت حاد، به طور معمول، تخریب دریچه ای کمتری را به نسبت آنچه با اندوکاردیت حاد همراه است، ایجاد می کند. در بررسی میکروسکوپی، وژتاسیون های تحت حاد در اندوکاردیت عفونی اغلب در پایه های خود بافت گرانولاسیون دارند (مطرح کننده ازمان ضایعه می باشد)، که باعث ایجاد انفیلتراسیون التهابی مزمن، فیبروز، و کلسیفیکاسیون در طی زمان می شود.

خصوصیات بالینی

تب ثابت ترین علامت اندوکاردیت عفونی است. البته در انواع تحت حاد (مخصوصاً در افراد مسن) ممکن است تب وجود نداشته باشد و تنها تظاهر بیماری به صورت خستگی و ضعف غیراختصاصی، کاهش وزن و یک سندرم شبه آنفولانزا باشد. اسپلنومگالی در موارد تحت حاد شایع است، برعکس، اندوکاردیت حاد اغلب دارای شروع سریع همراه با تب ناگهانی، لرز، ضعف و بی حالی است. سوفل در ۹۰٪ بیماران مبتلا به ضایعات سمت چپ وجود دارد. میکروآمبولی ها می توانند پتشی، خونریزی های بستر ناخن (*splinter*)، خونریزی های شبکه (نقاط *Roth*)، ضایعات بدون درد اریتماتو کف دست و پا (ضایعات *Janeway*)، یا ندول های دردناک نوک انگشتان (*Osler nodes*) را ایجاد کنند. تشخیص با کشت خون مثبت و یافته های الکتروکاردیوگرافی ثابت می شود.

پیش آگهی به ارگانیسم عفونتزا و وجود یا فقدان عوارض بستگی دارد. معمولاً عوارض در طی هفته های اول پس از شروع فرایند عفونی آغاز می شود و می تواند شامل گلودور و نفرت به دلیل گیرافتادن مجموعه های آنتی ژن - آنتی بادی در گلودور ها

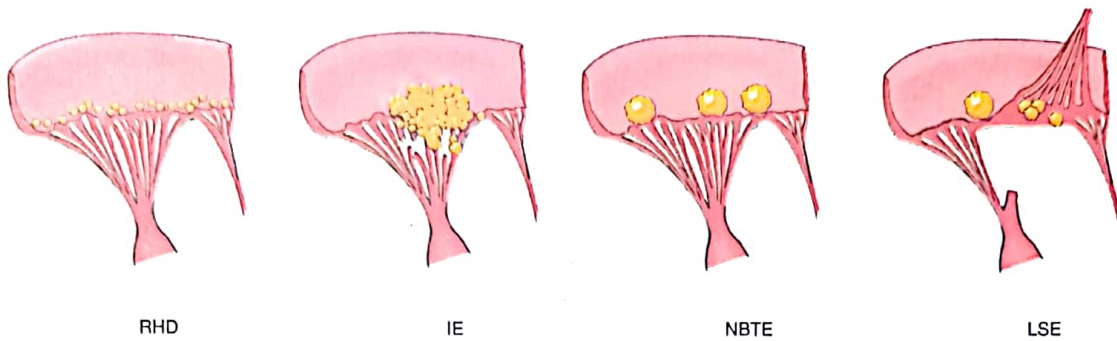
باکتری ها و ایجاد اندوکاردیت بعدی می باشند. عوامل مربوط به میزان از قبیل نوتروپنی، نقص ایمنی، بدخیمی، دیابت شیرین و سوء مصرف الکل یا داروهای وریدی نیز خطر اندوکاردیت عفونی را افزایش می دهند و همچنین به طور معکوسی بر پیش آگهی تأثیر می گذارند.

با توجه به عوامل خطر ساز زمینه ای، ارگانیسم مسبب متفاوت است. ۵۰٪ تا ۶۰٪ از موارد اندوکاردیت که بر روی دریچه های آسیب دیده و دفورمه ایجاد می شوند توسط استرپتوکوک ویریدنس (یک سوش معمول فلور طبیعی دهان) ایجاد می شود. برعکس، استافیلوکوک طلایی (معمولاً در پوست وجود دارد) که ویرو لانس بالاتری دارد، می تواند به دریچه های بدشکل و همچنین سالم حمله کرده و مسؤول ۱۰ تا ۲۰ درصد کل موارد می باشد. این ارگانیسم مجرم اصلی در عفونت هایی است که در معتادان به داروهای تزریقی روی می دهد. عوامل باکتریایی دیگر عبارتند از انتروکوک ها و گروه HACEK (هموفیلوس، آکتینوباسیلوس، کاردیو باکتریوم، ایکنلا و کینگلا) که همگی به صورت هم سفره در حفره دهان زندگی می کنند. به ندرت، باسیل های گرم منفی و قارچ ها باعث بیماری می شوند. در حدود ۱۰٪ از تمامی موارد اندوکاردیت، هیچ ارگانیسمی از جریان خون به دست نمی آید (اندوکاردیت "کشت منفی"). این امر به دلیل درمان آنتی بیوتیکی قبلی یا دشواری جدا کردن ارگانیسم مسبب می باشد. البته ممکن است ارگانیسم هایی که در عمق وژتاسیون های بزرگ قرار گرفته اند به داخل خون آزاد نشده و باعث منفی شدن کشت خون گردند.

سردسته عوامل مستعد کننده اندوکاردیت، انتشار خونی میکروب ها می باشد. ساز و کار یا راه ورود ارگانیسم به جریان خون، عفونت واضح جای دیگر بدن، اقدامات دندان پزشکی یا جراحی که باعث باکتری می گذرا می شوند، تزریق مستقیم مواد آلوده به گردش خون در جریان اعتیاد تزریقی یا منبع ناشناخته ای در روده، حفره دهانی یا آسیب های مختصر می باشند. شناسایی سوبستراهای آناتومیک مستعد کننده و شرایط بالینی مسبب باکتری می امکان پیش گیری با آنتی بیوتیک مناسب را فراهم می آورد.

ریخت شناسی

در اشکال حاد و تحت حاد بیماری، هر دو، وژتاسیون های حجیم، شکننده و بالقوه مخرب که حاوی فیبرین، سلول های التهابی، و میکروارگانیسم ها می باشند بر روی دریچه های قلب وجود دارند (شکل ۲۰-۱۰ و ۲۱-۱۰).



شکل ۲۰-۱۰. اشکال اصلی اندوکاردیت وژتاتیو. فاز تب حاد روماتیسمی در بیماری روماتیسمی قلب با نمای وژتاسیون‌های کوچک، زگیل مانند و التهابی در طول خطوط بسته شدن دریچه مشخص می‌شود؛ زمانی که التهاب برطرف می‌شود، اسکار قابل توجه می‌تواند ایجاد شود. اندوکاردیت عفونی (IE) با توده‌های بزرگ، نامنظم و گاهی مخرب مشخص می‌شود که می‌توانند از لتهای دریچه به سوی ساختارهای مجاور (مثلاً: کورد یا میوکارد) گسترش یابد. به طور معمول اندوکاردیت ترومبوتیک غیرباکتریایی (NBTE) با وژتاسیون‌های با اندازه کوچک تا متوسط، صاف و غیرمخرب در خط بسته شدن دریچه تظاهر می‌یابد. اندوکاردیت Libman-Sacks (LSE) با وژتاسیون‌هایی با اندازه کوچک تا متوسط التهابی مشخص می‌شود که می‌توانند به هر طرفی از لتهای دریچه بچسبند؛ اینها با برج گذاشتن اسکار بهبود می‌یابند.

ولی طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها که باعث ناتوانی یا تحلیل رفتن عمومی فرد می‌شوند، باعث افزایش خطر NBTE می‌شوند. به همین دلیل NBTE را گاهی اندوکاردیت مارانتیک نیز می‌نامند. برعکس اندوکاردیت عفونی، ضایعات دریچه‌ای NBTE، استریل و غیرمخرب می‌باشند (شکل ۲۲-۱۰).

آسیب دریچه‌ای، پیش‌نیاز NBTE نمی‌باشد؛ در واقع، این وضعیت معمولاً بر روی دریچه‌هایی که قبلاً طبیعی بوده‌اند، دیده می‌شود. وضعیت افزایش انعقادپذیری تا حدودی پیش‌ساز معمول برای NBTE است؛ این شرایط عبارتند از: انعقاد منتشر مزمن داخل عروقی، وضعیت افزایش استروژن، و آنهایی که با بدخیمی زمینه‌ای، خصوصاً آنوکارسینوم‌های موسینی همراهند. این ارتباط اخیر احتمالاً به اثر پیش‌انعقادی موسین در گردش و/یا فاکتور بافتی که توسط این تومورها ساخته می‌شود، مرتبط می‌باشد. ترومای داخل قلبی - مانند آنچه ناشی از کاتترهای درجا می‌باشد - نیز وضعیت مساعدکننده‌ای است که به خوبی شناخته شده است.

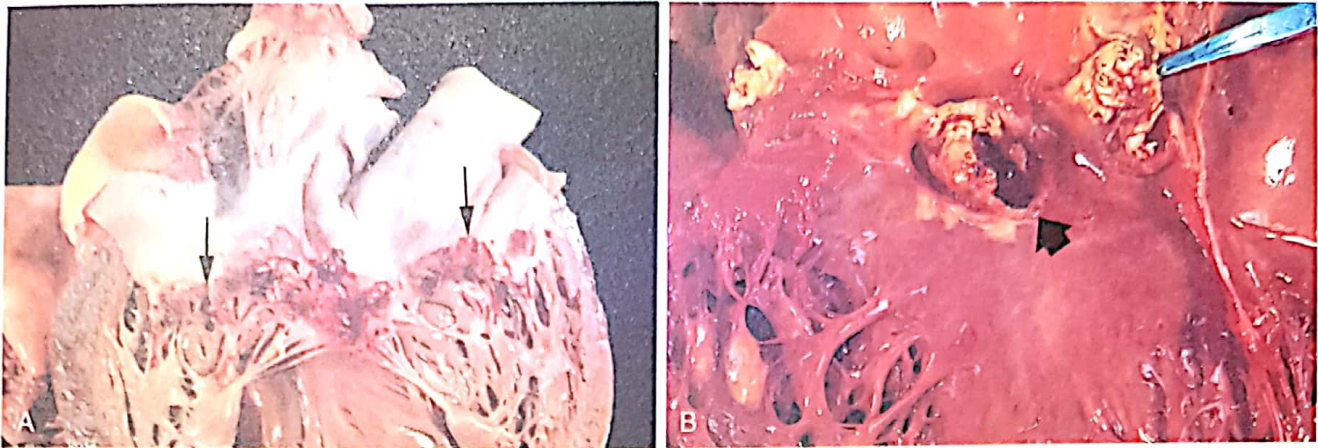
اگرچه اثرات موضعی NBTE بر روی دریچه معمولاً خفیف است ولی ضایعات NBTE می‌توانند با ایجاد آمبولی‌هایی که باعث انفارکتوس در مغز، قلب و یا سایر اعضا می‌شود، علایم قابل توجهی ایجاد نمایند. همچنین می‌توانند به عنوان یک هسته بالقوه برای کلونیزه شدن باکتری‌ها و ایجاد اندوکاردیت عفونی عمل نمایند.

و در نتیجه ایجاد هماچوری، آلبومینوری یا نارسایی کلیه (فصل ۱۳) باشد. تصویر پاتوفیزیولوژیک سپسیس، آریتمی‌ها (که مطرح‌کننده تهاجم به میوکارد زیرین است)، و آمبولیزاسیون سیستمیک پیش‌بینی کننده عاقبت وخیمی برای بیمار است. عموماً اندوکاردیت عفونی در صورت عدم درمان کشنده است. هر چند، با درمان آنتی‌بیوتیکی مناسب طولانی مدت (۶ هفته و بیشتر) و/یا جایگزینی دریچه مرگ و میر کاهش می‌یابد. برای عفونت‌هایی که ناشی از ارگانیزم‌های با ویرولانسی پایین هستند (مثلاً استرپتوکوک ویریدانس یا استرپتوکوک بوویس)، میزان علاج ۹۸٪ است، و برای عفونت‌های ناشی از انتروکوک‌ها و استافیلوکوک اورئوس، میزان علاج از ۶۰٪ تا ۹۰٪ متغیر می‌باشد، هر چند، با عفونت‌های ناشی از باسیل‌های گرم منفی هوازی یا قارچ‌ها، نیمی از بیماران نهایتاً از پای در می‌آیند. میزان علاج برای اندوکاردیت به وجود آمده بر روی دریچه‌های مصنوعی، ۱۰٪ تا ۱۵٪ پایین‌تر از موارد عمومی می‌باشد.

وژتاسیون‌های غیر عفونی

اندوکاردیت ترومبوتیک غیرباکتریایی

اندوکاردیت ترومبوتیک غیرباکتریایی (NBTE) با رسوب توده‌های ترومبوتیک کوچک (قطر ۱ تا ۵mm) که عمدتاً از فیبرین و پلاکت تشکیل شده‌اند روی دریچه‌های قلبی مشخص می‌شود. NBTE می‌تواند در افراد سالم ایجاد شود



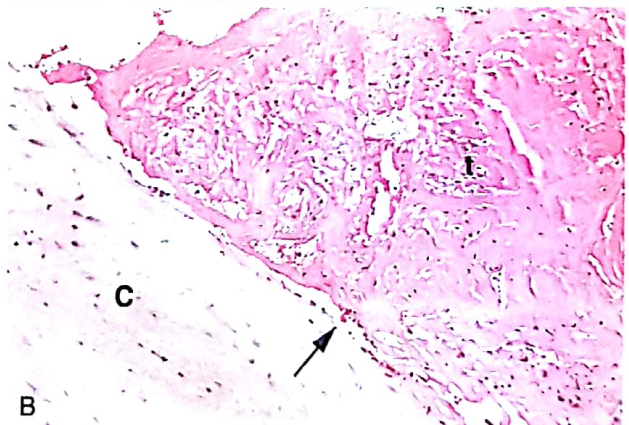
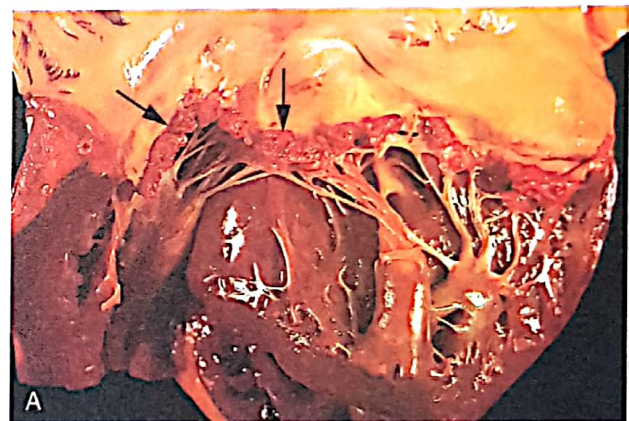
شکل ۲۱-۱۰. اندوکاردیت عفونی (باکتریایی). (A) اندوکاردیت تحت حاد ناشی از استرپتوکوک ویریدانس بر روی دریچه میترال میگزوماتوی قبلی. وژتاسیون‌های بزرگ و شکننده به وسیله پیکان مشخص شده‌اند. (B) اندوکاردیت حاد ناشی از استافیلوکوک اورئوس دریچه آئورت دولتی مادرزادی همراه با تخریب گسترده لت‌ها و آبنس حلقه دریچه (پیکان).

اندوکاردیت لیمن - ساکس

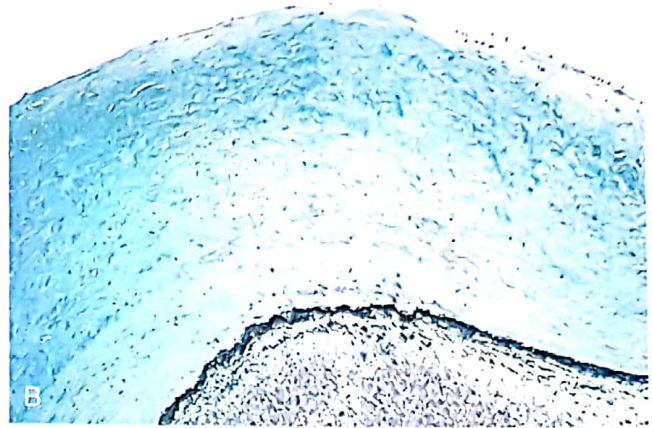
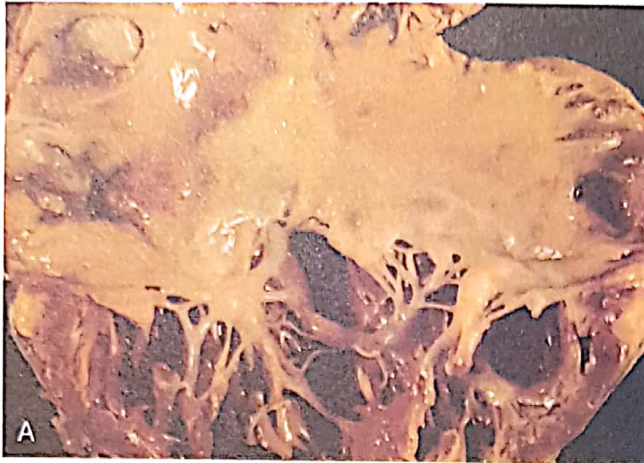
اندوکاردیت لیمن - ساکس با حضور وژتاسیون‌های استریل بر روی دریچه‌های مبتلایان به لوپوس اریتماتوی سیستمیک مشخص می‌گردد. این ضایعات احتمالاً به عنوان پیامدی از رسوب کمپلکس ایمنی ایجاد می‌شوند و بنابراین با التهاب همراه بوده و اغلب دارای نکروز فیبرینوئید ماده دریچه‌ای در مجاورت وژتاسیون هستند. فیروز متعاقب و تغییر شکل شدید می‌تواند باعث ضایعاتی گردد که مشابه بیماری روماتیسمی مزمن قلبی باشد. اینها می‌توانند در هر جایی از سطح دریچه، روی طناب‌ها یا حتی بر روی اندوکارد دهلیزی یا بطنی ایجاد شوند (شکل ۲۰-۱۰). ضایعاتی مشابه در وضعیت سندرم آنتی‌بادی آنتی فسفولیپید می‌تواند روی دهد (فصل ۳).

بیماری کارسینوئید قلبی

سندرم کارسینوئید در اثر ترکیباتی که از نظر بیوشیمیایی فعالند مانند سروتونینی که از تومورهای کارسینوئید آزاد می‌شود، ایجاد می‌گردد (فصل ۱۴)؛ تظاهرات سیستمیک عبارتند از: فلاشینگ، اسهال، درماتیت و انقباض برونش‌ها. بیماری کارسینوئید قلبی عبارت است از تظاهرات قلبی که به وسیله محصولات بیواکتیو ایجاد می‌گردد و در نیمی از بیمارانی که در آنها سندرم سیستمیک به وجود می‌آید، روی می‌دهد. معمولاً تا زمانی که متاستاز گسترده کبدی وجود نداشته باشد ضایعات قلبی روی نمی‌دهند، زیرا کبد به طور طبیعی واسطه‌های در گردش را قبل از اینکه بتوانند بر روی قلب اثر بگذارند، کاتابولیزه می‌کند. به صورت کلاسیک، اندوکارد و دریچه‌های سمت راست قلب در



شکل ۲۲-۱۰. اندوکاردیت ترومبوتیک غیرباکتریایی (NBTE). (A) وژتاسیون‌های ترومبوتیک کوچک در طول خط بسته شدن لت‌های دریچه میترال (پیکان‌ها). (B) نمای میکروسکوپ نوری ضایعه NBTE که لخته ساده بدون همراهی التهاب در لت‌های دریچه (C) یا رسوب ترومبوتیک (t) را نشان می‌دهد. لخته به صورت سست به لت دریچه متصل شده است (پیکان).



شکل ۲۳-۱۰. بیماری کارسینوئید قلبی. A، ضایعه فیبروتیک مشخصه اندوکارد که بطن راست و دریچه تریکوسپید را پوشانده است، و به سمت کوردا تندینا گسترش پیدا کرده است. B، نمای میکروسکوپی اینتیمای ضخیم شده که حاوی سلول‌های عضله صاف و موکوپلی ساکاریدهای اسیدی فراوان می‌باشد (در رنگ آمیزی Movat آبی - سبز است، در این رنگ آمیزی بافت الاستیک اندوکارد زیرین به رنگ سیاه درآمده است).

ریخت‌شناسی

ضایعات قلبی عروقی که با سندرم کارسینوئید همراهند، کاملاً مشخص می‌باشند و شامل ضخامت‌های پلاک مانند اینتیمال به رنگ سفید و براقی هستند که بر روی سطوح اندوکاردی حفرات قلبی و لتهای دریچه قرار دارند (شکل ۲۳-۱۰). این ضایعات از سلول‌های عضله صاف و معدودی رشته‌های کلاژن که در ماتریکسی اسیدی غنی از موکوپلی ساکاریدها قرار دارند، تشکیل شده‌اند، ساختمان‌های زیرین سالمند. با درگیری سمت راست، یافته‌های معمول عبارتند از نارسایی تریکوسپید و تنگی پولمونر.

دریچه‌های مصنوعی قلب

معرفی دریچه‌های مصنوعی قلب به عنوان جایگزین دریچه‌های طبیعی، پیش‌آگهی بیماران مبتلا به بیماری‌های دریچه‌ای را متحول کرده است. امروزه از دو نوع دریچه مصنوعی استفاده می‌شود، که هر یک فواید و مضرات خاص خود را دارند:

- دریچه‌های مکانیکی: که هم اکنون شایع‌ترین وسایل با انحنای دوطرفه هستند که از کربن پیرولیتیک ساخته می‌شوند. دوام این دریچه‌ها عالی است ولی بیمار باید به صورت طولانی‌مدت از داروهای ضد انعقادی استفاده نماید. این درمان خطر خونریزی (یا در صورت ناکافی بودن داروهای ضد انعقادی ترومبوز دریچه‌ای) را به همراه دارد. دریچه‌های مکانیکی آنورت به عنوان پیامدی از نیروهای

ابتدا درگیر می‌شوند، زیرا آنها اولین قسمت قلب هستند که در معرض واسطه‌هایی که توسط تومورهای کارسینوئید دستگاه گوارش آزاد می‌شوند، قرار می‌گیرند. قسمت چپ قلب، درجاتی از محافظت را داراست زیرا بستر عروق ریوی، واسطه‌ها را تجزیه می‌کند. هر چند، ضایعات کارسینوئیدی سمت چپ قلب می‌توانند در صورت وجود نقایص سپتوم دهلیزی یا بطنی و جریان راست به چپ ایجاد شوند یا می‌توانند در همراهی با تومورهای کارسینوئیدی اولیه ریه به وجود آیند.

پاتوژنز

واسطه‌هایی که به وسیله تومورهای کارسینوئید تولید می‌شوند عبارتند از سروتونین (۵ - هیدروکسی تریپتامین)، کالیکرین، برادی‌کینین، هیستامین، پروستاگلاندین‌ها و تاکی‌کینین‌ها. هنوز مشخص نیست که کدام یک از این واسطه‌ها مسبب این بیماری هستند ولی سطح پلاسمایی سروتونین و میزان دفع متابولیت آن (۵ - هیدروکسی ایندول استیک اسید) در ادرار با شدت ضایعات سمت راست قلبی مرتبط است. پلاک‌های دریچه‌ای در سندرم کارسینوئید مشابه ضایعاتی است که گاهی اوقات در مصرف فن‌فلورامین (به عنوان سرکوبگر اشتها). یا آلکالوئیدهای ارگوت (برای سردردهای میگرن) روی می‌دهند. نکته جالب این است که این داروها یا بر روی متابولیسم سیستمیک سروتونین اثر می‌گذارند یا به گیرنده‌های هیدروکسی تریپتامین بر روی دریچه‌های قلبی می‌چسبند.

سیستمیک باعث انفارکتوس های سپتیک می شوند.

- اندوکاردیت ترومبوتیک غیر باکتریایی بر روی دریچه هایی که قبلاً طبیعی بوده اند به عنوان پیامدی از شرایط افزایش انعقادپذیری روی می دهد. آمبولیزاسیون یک عارضه مهم است.

کاردیومیوپاتی ها

بسیاری از بیماری های عضله قلب ثانویه به اختلالات دیگر می باشند (مثل آنرواسکلروز کرونری، هیپرتانسیون یا بیماری دریچه ای قلب). ولی بعضی بیماری های قلبی نیز به دلیل اختلال عملکرد ذاتی میوکارد می باشند. این بیماری ها را کاردیومیوپاتی می نامند (که معنی لغوی آن بیماری عضله قلب است). اینها می توانند اولیه باشند - که اساساً به میوکارد محدود هستند - یا ثانویه که به عنوان تظاهراتی قلبی از یک اختلال سیستمیک خود را نشان می دهد. بنابراین کاردیومیوپاتی ها گروه ناهمگونی شامل اختلالات التهابی (میوکاردیت)، بیماری های ایمنولوژیک (مثل سارکوئیدوز)، اختلالات متابولیک سیستمیک (مثل هموکروماتوز)، دیستروفی های عضلانی و ناهنجاری های ژنتیکی رشته های میوکارد می باشند. در بسیاری موارد، علت کاردیومیوپاتی ناشناخته است و بنابراین ایدیوپاتیکی نامیده می شود. البته، هم اکنون معلوم شده که تعدادی از کاردیومیوپاتی های «ایدیوپاتیکی» قبلی به عنوان پیامدی از اختلالات ژنتیکی اختصاصی در متابولیسم انرژی قلب یا در پروتئین های انقباضی و ساختمانی ایجاد می شوند.

کاردیومیوپاتی ها می توانند براساس معیارهای متنوعی شامل: پایه ژنتیکی زمینه ای اختلال عملکرد طبقه بندی شوند. در واقع به تعدادی از آریتمی های ناشی از channelopathy ها که در بعضی از طبقه بندی های کاردیومیوپاتی ها وجود دارند، قبلاً اشاره شده است. با هدف تشخیص عمومی و درمان، ۳ طرح بالینی، عملکردی و پاتولوژیکی که در طول زمان مورد قبول بوده اند، مشخص شده است (شکل ۲۴-۱۰ و جدول ۶-۱۰):

- کاردیومیوپاتی اتساعی^(۲) (DCM) (شامل کاردیومیوپاتی آریتموژنیک بطن راست)
- کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک (HCM)
- کاردیومیوپاتی تحدیدی^(۳)

شکل نادر دیگری از کاردیومیوپاتی، نوع "غیرمترکم بطن چپ"^(۴) می باشد؛ این یک اختلال مادرزادی است که با ظاهر

مکانیکی برشی باعث همولیز قابل توجه گویچه های سرخ می شوند (که اثر Waring blender خوانده می شود) (فصل ۱۱).

- دریچه های بیوپروستتیک: از بافت های گاوی یا خوک که در گلوترال دئید ثابت شده اند یا دریچه های انسانی نگهداری شده در یخ ساخته می شوند. این دریچه ها نیازمند درمان ضد انعقادی نبوده ولی دوام کمتری داشته و به دلیل از بین رفتن بسترشان، نهایتاً از بین می روند. در واقع لتهای تمام دریچه های بیولوژیک بعد از پیوند دچار درجاتی از سفتی می گردند. از دست دادن تحرک ممکن است جهت ایجاد تنگی کافی باشد. کلسیفیکاسیون لتهای بیوپروستتیک شایع بوده و می تواند باعث تنگی شود. دریچه های بیوپروستتیک ممکن است سوراخ یا پاره شده و باعث نارسایی دریچه ای گردند.

- تمامی اشکال دریچه های مصنوعی مستعد عفونت هستند. در دریچه های مکانیکی، اندوکاردیت عفونی اغلب خط بخیه و بافت های مجاور دریچه را مبتلا کرده، و تغییرات بافتی همراه ممکن است باعث جدایی دریچه گردد (نشت اطراف دریچه ای^(۱)). در دریچه های بیوپروستتیک، لتهای دریچه همانند بافت اطراف دریچه ممکن است دچار عفونت شوند.

خلاصه

بیماری دریچه ای قلب

- آسیب دریچه ای می تواند باعث انسداد (تنگی) و یا رگورژیتانسیون (نارسایی) دریچه شود. تنگی های اکتسابی دریچه میترا و آئورت تقریباً دو سوم کل بیماری های دریچه ای را تشکیل می دهد.
- کلسیفیکاسیون دریچه باعث تنگی آن می شود. سننتر و بازچرخش غیرطبیعی بستر (ماتریکس) باعث دژنراسیون میگزومایی و نارسایی دریچه می گردد.
- بیماری های التهابی دریچه باعث نئوواسکولاریزاسیون و اسکار پس از التهاب می شوند. بیماری روماتیسمی قلب از ایجاد آنتی بادی های ضد استرپتوکوکی که با بافت قلبی واکنش متقاطع می دهند، ایجاد می شود. این وضعیت، بیشتر از همه دریچه میترا را درگیر می سازد و مسئول ۹۹٪ از موارد تنگی اکتسابی میترا است.
- اندوکاردیت عفونی می تواند به سرعت باعث تخریب دریچه های طبیعی شود (در شکل حاد) یا پی سر و صدا بوده و باعث تخریب مختصر دریچه های غیرطبیعی قبلی شود (در اندوکاردیت عفونی تحت حاد). آمبولی های

1- paravalvular leak

2- Dilated

3- Restrictive

4- left ventricular noncompaction

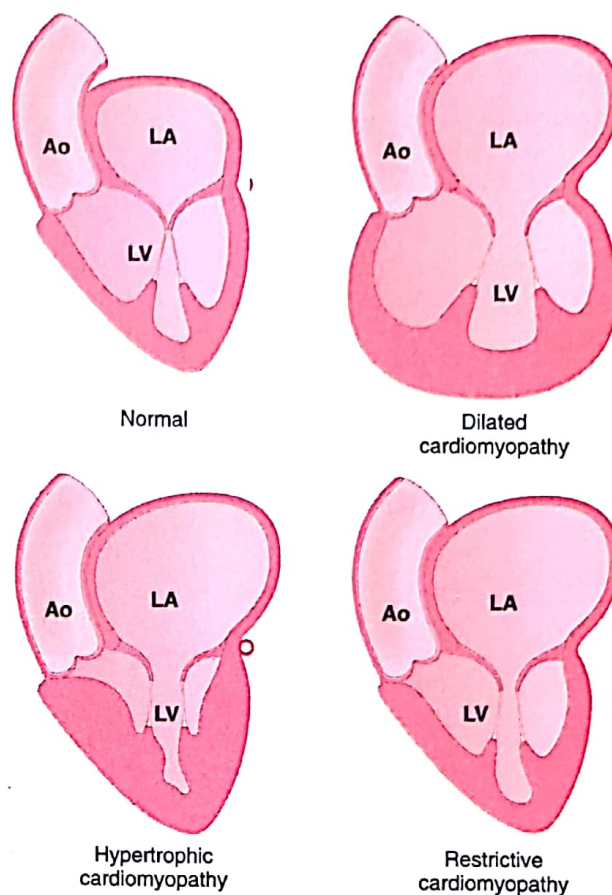
علت، طرح‌های بالینی و پاتولوژیک آنها مشابه می‌باشد.

پاتوژنز

معمولاً زمانی که DCM تشخیص داده می‌شود، به بیماری مرحله انتهایی پیشرفت کرده است؛ قلب متسع است و به طورضعیفی منقبض می‌شود، و در اتوپسی یا پیوند قلب، هیچ یافته پاتولوژیک اختصاصی را نشان نمی‌دهد. با این حال، مطالعات ژنتیک و اپیدمیولوژیک مطرح می‌کنند که حداقل ۵ مسیر کلی می‌تواند باعث DCM مرحله انتهایی گردد (شکل ۲۵-۱۰):

- **علل ژنتیک.** DCM در ۲۰٪ تا ۵۰٪ موارد زمینه‌ای ژنتیکی دارد و بیش از ۴۰ ژن شناخته شده است که در این شکل از کاردیومیوپاتی جهش یافته‌اند. توارث اتوزوم غالب، طرح غالب می‌باشد، که با شیوع بیشتر جهش‌هایی در پروتئین‌های کدگذاری کننده سایتواسکتال، یا پروتئین‌هایی که سارکومر را به سایتواسکتون (مثلاً: α -cardiac actin) متصل می‌سازند، را درگیر می‌سازد. DCM وابسته به X، با شیوع زیادی با جهش‌های ژنی دیس‌تروفین همراه است که پروتئین غشاء سلولی را تحت تأثیر قرار می‌دهد که به طور فیزیکی سایتواسکتون داخل سلولی را با ماتریکس خارج سلولی جفت می‌کند (انواع مختلفی از جهش‌های دیس‌تروفین نیز در زمینه دیس‌تروفی‌های دوشن و بکر قرار دارد، فصل ۲۱). اشکال غیرمعمول DCM توسط جهش‌هایی در ژن‌هایی در ژنوم میتوکندریایی ایجاد می‌شوند که پروتئین‌هایی را کدگذاری می‌کنند که در فسفوریلاسیون اکسیداتیو یا اکسیداسیون بتای اسیدهای چرب دخیلند و احتمالاً باعث تولید ناقص ATP می‌شوند. سایر پروتئین‌های سایتواسکتال که در اشکال ژنتیکی DCM متأثر می‌شوند، عبارتند از: دسمین (پروتئین واسطه‌ای اصلی فیلامانی در میوسیت‌های قلبی)، و لامین‌های A و C هسته‌ای. از آنجایی که میوسیت‌های انقباضی و رشته‌های هدایتی مسیر تکاملی مشترکی را طی می‌کنند، ناهنجاری‌های مادرزادی هدایتی هم می‌توانند تظاهراتی از اشکال ارثی DCM باشند.

- **عفونی.** گاهی اوقات "رد پای" اسید نوکلئیک کوکساکسی ویروس B و سایر انتروویروس‌ها را می‌توان در میوکارد بیماران دچار DCM مرحله نهایی یافت. بیوپسی‌های متوالی اندومیوکارد مواردی از پیشرفت میوکاردیت عفونی به سوی DCM را نشان می‌دهد. در نتیجه می‌توان تعداد زیادی از موارد DCM را به عفونت‌های ویروسی نسبت



شکل ۲۴-۱۰. سه شکل اصلی کاردیومیوپاتی‌ها. کاردیومیوپاتی اتساعی، اساساً باعث اختلال عملکرد سیستولی می‌شود، در حالی که کاردیومیوپاتی‌های تحدیدی و هایپرتروفیک باعث اختلال عملکرد دیاستولی می‌شوند. به تغییراتی در اتساع دهلیزی و/یا بطنی و در ضخامت دیواره بطنی توجه کنید. AO، آئورت؛ LA، دهلیزی چپ؛ LV، بطن چپ.

اسفنجی متمایز بطن‌ها مشخص می‌گردد، و با CHF و آریتمی‌ها همراه است.

از بین این سه طرح اصلی، DCM از همه شایع‌تر است (۹۰٪ موارد) و کاردیومیوپاتی تحدیدی از همه نادرتر است. هر گروه دارای طیفی از شدت بالینی بوده و در بعضی موارد، تظاهرات بالینی در بین گروه‌ها همپوشانی دارند. به علاوه هر یک ممکن است به دلایل اختصاصی شناخته شده ایجاد شوند یا ایدیوپاتیک باشند (جدول ۶-۱۰).

کاردیومیوپاتی اتساعی

کاردیومیوپاتی اتساعی (DCM) با گشادی و اختلال عملکرد انقباضی (سیستولی) پیشرونده قلب مشخص می‌شود که معمولاً با هایپرتروفی همراه است. بدون توجه به

جدول ۶-۱۰. کار دیومیوپاتی ها: طرح های عملکردی و علل

طرح عملکردی	کسر جهشی بطن چپ* ساز و کار نارسایی قلبی	علل	اختلال عملکرد ثانویه
اتساعی	< ۴۰٪	اختلال قدرت انقباضی (اختلال عملکرد سیستمی)	بیماری ایسکمیک قلب، بیماری دریچه ای قلب، بیماری قلبی ناشی از افزایش فشارخون، بیماری مادرزادی قلب
هیپرتروفیک	۵۰٪ تا ۸۰٪	ظرفیت محدود (اختلال عملکرد دیاستولی)	بیماری قلبی ناشی از افزایش فشارخون، تنگی دریچه آئورت دیابتی
تحدیدی	۴۵٪ تا ۹۰٪	ظرفیت محدود (اختلال عملکرد دیاستولی)	آمیلوئیدوز، فیبروز ناشی از پرتوتابی، ایدیوپاتیک

* محدوده مقادیر طبیعی، تقریباً ۶۵-۵۰٪ می باشد.

طبیعی خود را به دست می آورند.

- **پربراری آهن** می تواند نتیجه هموکروماتوز ارثی (فصل ۱۵) یا تزریق خون های متعدد باشد DCM، شایع ترین تظاهر است و ممکن است ناشی از تداخل با سیستم های آنزیمی وابسته به فلز یا به دلیل آسیب ناشی از تولید گونه های واکنشی اکسیژن با واسطه آهن باشد.

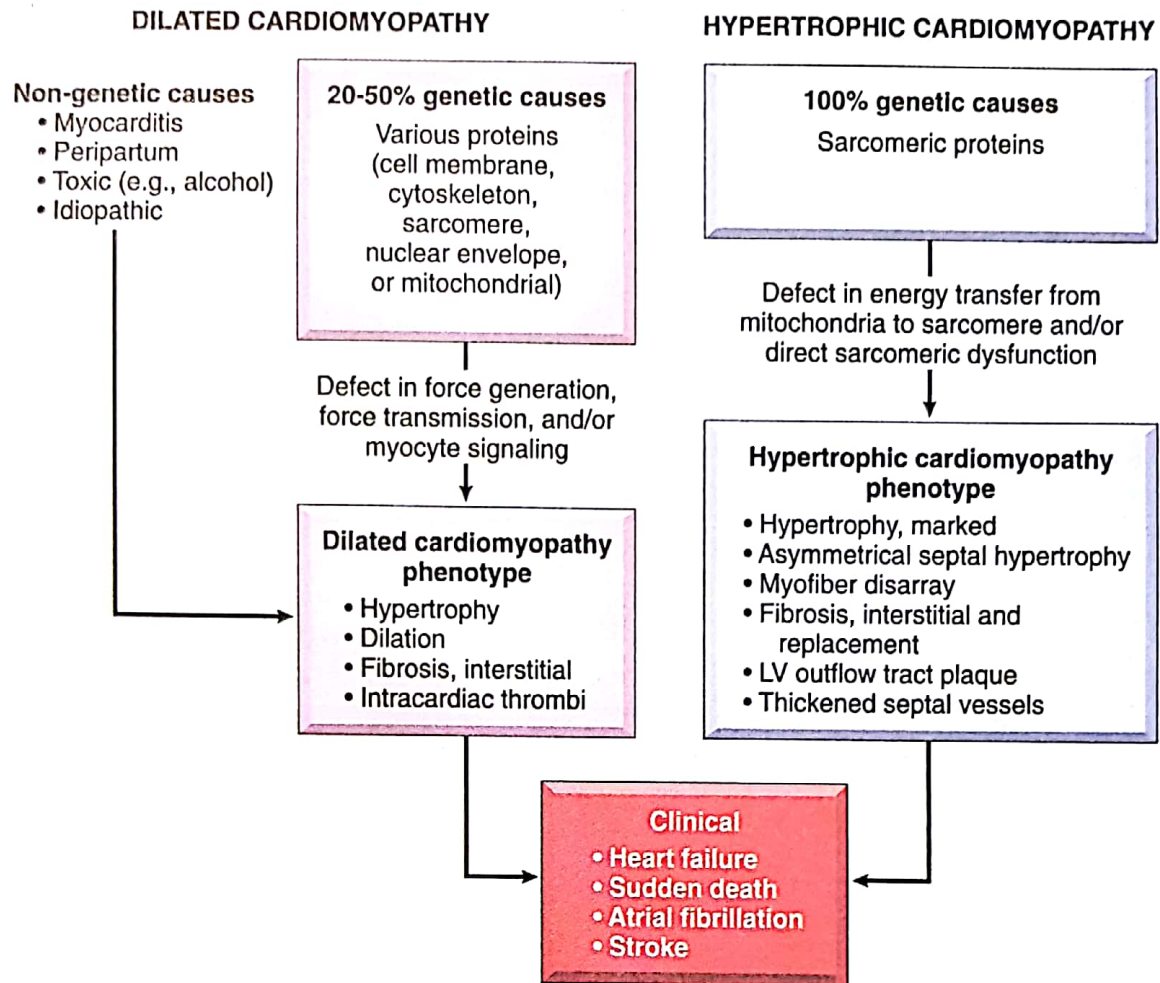
ریخت شناسی

قلب در DCM به طور مشخصی بزرگ (تا میزان ۲ تا ۳ برابر وزن طبیعی)، نرم و شل به همراه اتساع در تمامی حفرات است (شکل ۲۶-۱۰). به علت نازک شدگی که با اتساع همراه است، ضخامت بطن می تواند کمتر، مساوی، یا بیشتر از طبیعی باشد. **ترومبوزهای جداری**، اغلب وجود دارند و می توانند منشأ ترومبواپتومی ها باشند. طبق تعریف، ضایعات دریچه ای و عروقی که می توانند باعث اتساع ثانویه قلبی شوند (مثلاً بیماری آترواسکلروز شریان کرونر) وجود ندارند. **ناهنجاری های مشخصه بافت شناسی در DCM**، **غیراختصاصی هستند و به طور معمول وجود اتیولوژی اختصاصی را نشان نمی دهند.** یک استثنا شامل DCM ثانویه به پربراری آهن است، که در آن تجمع قابل توجهی از هموسیدرین داخل میوکاردی وجود دارد که با رنگ آمیزی prussian آبی^(۱) قابل شناسایی است.

داد (بعداً با جزئیات بیشتر توضیح داده می شود)، حتی اگر التهاب در قلب مرحله نهایی وجود نداشته باشد، تنها یافتن رونوشت های ویروسی یا اثبات تیترهای افزایش یافته آنتی بادی های ضد ویروسی جهت مطرح کردن میوکاردیتی که در مراحل اولیه «نادیده گرفته شده» کفایت می کند.

- **مواجهه با الکل و سایر سموم.** سوء مصرف الکل به شدت با ایجاد DCM همراهی دارد. الکل و متابولیت های آن (مخصوصاً استالیدید)، اثر سمی مستقیمی روی میوکارد می گذارند. به علاوه الکلیسم مزمن می تواند باعث کمبود تیامین شده که جزئی از بیماری **بری بری** قلبی می باشد (فصل ۷). DCM همچنین می تواند پس از تماس با سایر عوامل سمی مخصوصاً دوکسوروبیسین (آدریامایسین) که یک داروی شیمی درمانی است و کبالت به وجود آید.
- **کار دیومیوپاتی حول و حوش زایمان** در اواخر حاملگی یا چند هفته تا چند ماه بعد از وضع حمل ایجاد می شود. اتیولوژی آن احتمالاً چند عاملی است و شامل عوامل مشارکت کننده مانند: هیپرتانسیون حاملگی، افزایش حجم، کمبودهای تغذیه ای، اختلالات متابولیک (مثلاً: دیابت حاملگی) و یا یک پاسخ ایمنونولوژیک می باشد. تجارب اخیر همچنین مطرح می کند که فرآورده ای ناشی از تجزیه پرولاکتین (که در اواخر حاملگی افزایش می یابد) می تواند اختلال عملکرد میوکارد را القاء کند. خوشبختانه حدود نیمی از این بیماران خودبخود بهبود یافته و عملکرد

1- Prussian blue



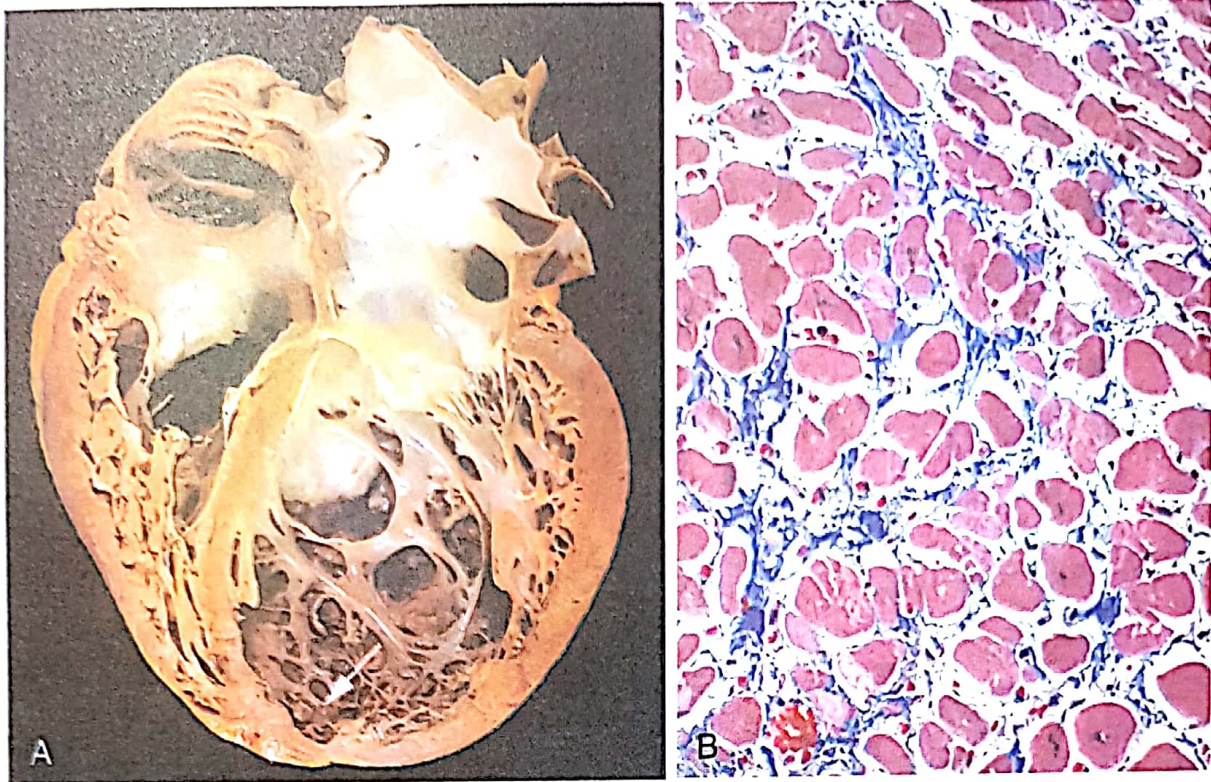
شکل ۲۵-۱۰. علل و پیامدهای کاردیومیوپاتی اتساعی و هایپرتروفیک. بخش عمده‌ای از کاردیومیوپاتی‌های اتساعی - و تمامی کاردیومیوپاتی‌های هایپرتروفیک - منشأ ژنتیکی دارند. کاردیومیوپاتی‌های اتساعی می‌توانند به علت جهش‌هایی در پروتئین‌های سایتواسکلتال، سارکومری، پوشش هسته‌ای، یا میتوکندریایی ایجاد شوند. به طور معمول، کاردیومیوپاتی‌های هایپرتروفیک به وسیله جهش‌هایی در پروتئین سارکومری ایجاد می‌شوند. اگرچه این دو نوع کاردیومیوپاتی دارای علت و ریخت‌شناسی متفاوت هستند، نقاط انتهایی بالینی مشترکی دارند. L.V. بطن چپ.

علائم CHF شامل تنگی نفس، خستگی پذیری آسان و ظرفیت فعالیتی کم خود را نشان می‌دهد هر چند بیمار می‌تواند به سرعت از وضعیت جبران شده به وضعیت عدم جبران وارد شود. نقص اساسی در DCM انقباض غیر مؤثر است. به همین دلیل در مراحل انتهایی DCM، کسر جهشی قلب اغلب کمتر از ۲۵٪ (طبیعی، از ۵۰ تا ۶۵٪ است) است. رگورژیتاسیون ثانویه میترال، ریتم غیر طبیعی قلبی و آمبولی از لخته‌های داخل قلب (جداری) نیز رخ می‌دهد. نیمی از بیماران در عرض دو سال می‌میرند و فقط ۲۵٪ بیش از ۵ سال زنده می‌مانند. مرگ معمولاً به دلیل نارسایی پیشرونده قلبی یا آریتمی رخ می‌دهد. پیوند قلب تنها درمان قطعی است. از کاشت طولانی‌مدت وسایل کمکی بطن به طور فزاینده‌ای استفاده می‌شود، و در بعضی بیماران دوره‌ای از کمک مکانیکی می‌تواند پس‌رفتی پایدار در اختلال عملکرد قلبی

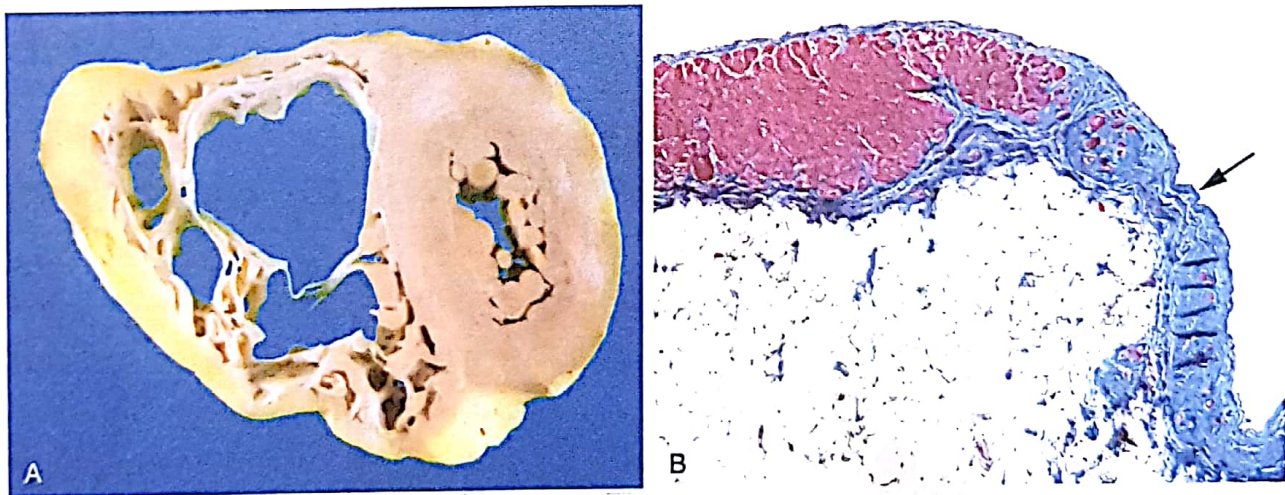
در کل، شدت تغییرات مورفولوژیک در DCM، الزاماً منعکس‌کننده درجه اختلال عملکرد یا پیش‌آگهی نیست. اکثر میوسیت‌ها، هایپرتروفی به همراه هسته‌های بزرگ را نشان می‌دهند، اما خیلی از آنها نازک، کشیده و نامنظمند. همچنین فیروز متغیر بینابینی و اندوکاردی به همراه مناطق پراکنده‌ای از فیروز جایگزین نیز وجود دارد؛ مورد آخر نکرور ایسکمیک قدیمی میوسیت که توسط هایپوپرفیوزن ایجاد شده است را نشان می‌دهد.

خصوصیات بالینی

DCM می‌تواند در هر سنی روی دهد ولی اکثراً بین ۲۰ تا ۵۰ سالگی تشخیص داده می‌شود. DCM اغلب با پیشرفتی کند و با



شکل ۱۰-۲۶. ۱. کاردیومیوپاتی اتساعی (DCM). A، اتساع و هایپر تروفی چهار حفره نمایان است. یک ترومبوز جداری کوچک در رأس بطن چپ دیده می‌شود (پیکان). B، تصویر بافت‌شناسی غیراختصاصی در DCM به همراه هایپر تروفی میوسیتی و فیبروز بینابینی تبیک می‌باشد (کلاژن در رنگ آمیزی ماسون تریکروم، آبی می‌باشد).



شکل ۱۰-۲۷. ۱. کاردیومیوپاتی آریتموژن بطن راست. A، بطن راست به طور قابل توجهی متسع بوده و همراه با جایگزینی ناحیه‌ای و تقریباً تمام جداری دیواره آزاد با بافت چربی و فیبروز است. بطن چپ، در این قلب ظاهری طبیعی دارد؛ در بعضی موارد می‌تواند درگیر شود (اگرچه با وسعت کمتر). B، میوکارد بطن راست (قرمز) به طور منطقه‌ای با بافت همبند فیبروز (آبی، پیکان) و چربی (رنگ آمیزی ماسون تریکروم) جایگزین شده است.

را ایجاد کند.

اتوزوم غالب عضله قلبی با نفوذ متغیر است. این بیماری به طور کلاسیک با نارسایی سمت راست قلب و اختلالات ریتم قلبی که می‌تواند باعث مرگ ناگهانی گردد، تظاهر می‌کند. از نظر ریخت‌شناسی دیواره بطن راست به دلیل جایگزینی سلول‌های

کاردیومیوپاتی آریتموژن بطن راست
کاردیومیوپاتی آریتموژن بطن راست (ARVC)، یک اختلال

ریخت شناسی

HCM با هیپرتروفی شدید میوکارد بدون گشادی بطن‌ها مشخص می‌شود (شکل ۲۸۸-۱۰). به طور کلاسیک، افزایش ضخامت نامتناسب سیتوم بطنی نسبت به دیواره آزاد بطن چپ وجود دارد (که هیپرتروفی غیرقرینه سیتوم نامیده می‌شود). در عین حال در حدود ۱۰٪ از موارد HCM هیپرتروفی هم مرکز دیده می‌شود. در برش طولی، حفره بطن شکل طبیعی گرد تا بیضی خود را از دست داده و فشرده شده و شکلی «شبه موز» پیدا می‌کند. یک پلاک اندوکاردی در مسیر جریان خروجی بطن چپ و افزایش ضخامت لت قدامی دریچه میترال دیده می‌شود که منعکس‌کننده تماس لت قدامی دریچه میترال با سیتوم، در جریان سیستول بطنی می‌باشد این تغییرات با انسداد عملکردی مسیر جریان خروجی بطن چپ مرتبط می‌باشد.

نمای بافت‌شناسی مشخصه HCM هیپرتروفی شدید سلول‌های عضلانی و قرارگیری اتفاقی نامنظم سلول‌های عضلانی^(۲) (و رشته‌های عضلانی) و فیروز بافت بینابینی می‌باشد (شکل ۲۸۸B، ۱۰-).

خصوصیات بالینی

اگرچه HCM می‌تواند در هر سنی ایجاد شود، به طور معمول در طول رشد ناگهانی پس از بلوغ ظاهر می‌یابد. نشانه‌های بالینی به بهترین نحو در زمینه اختلالات عملکردی فهمیده می‌شوند. HCM با بطن چپ به شدت هیپرتروفیک که برعکس حجم ضربه‌ای بسیار پایینی دارد، مشخص می‌شود. این وضعیت به عنوان پیامد مستقیم اختلال پرشدن دیاستولی و کاهش کلی اندازه حفره قلب روی می‌دهد. به علاوه، ۲۵٪ بیماران دچار انسداد دینامیک مسیر خروجی بطن چپ به وسیله لت قدامی دریچه میترال می‌شوند. کاهش برون‌ده قلبی و افزایش ثانویه در فشار سیاهرگ ریوی باعث تنگی نفس فعالیت می‌شود. در سمع، سوفل جهشی سیستولیک خشن شنیده می‌شود. مجموعه هیپرتروفی شدید، فشار بالای بطن چپ و فشرده شدن سرخرگ‌های داخل‌جداری، حتی در غیاب همزمان CAD باعث ایسکمی میوکارد (و درد) می‌شود. مشکلات عمده بالینی عبارتند از فیبریلاسیون دهلیزی و بطنی به همراه ایجاد لخته‌های جداری، اندوکاردیت عفونی دریچه میترال، CHF، و مرگ ناگهانی. با استفاده از درمان‌هایی که شل شدن بطن را تقویت می‌کنند، بیشتر بیماران وضعیت بهتری می‌یابند. گاهی اوقات

عضلانی با ارتشاح شدید چربی و مقادیر کمتر بافت فیروز، به شدت نازک می‌شود (شکل ۲۷-۱۰). به نظر می‌رسد بیشتر جهش‌ها، ژن‌هایی را که پروتئین‌های اتصالات دسموزومی را در صفحه intercalated (مثلاً پلاک‌گلوبین^(۱)) کدگذاری می‌کنند، همچنین پروتئین‌هایی که با دسموزوم واکنش متقابل دارد (مثلاً فیلامان بینابینی دسمین) را درگیر می‌سازند.

کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک

کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک (HCM) با هیپرتروفی میوکارد، پرشدن دیاستولی ناقص و در یک سوم موارد انسداد مجرای خروجی بطن مشخص می‌شود. برخلاف قلب شل و دارای قدرت انقباضی ضعیف DCM، در جریان HCM قلب سنگین، دارای دیواره ضخیم و قدرت انقباضی زیاد می‌باشد. معمولاً در HCM عملکرد سیستولی حفظ می‌شود ولی میوکارد شل نمی‌شود و در نتیجه اختلال عملکرد اولیه دیاستولی را نشان می‌دهد. HCM باید از نظر بالینی از اختلالاتی که باعث سفتی بطن (مثلاً رسوب آمیلوئید) و هیپرتروفی بطن (مثلاً تنگی آئورت و افزایش فشارخون) می‌شوند، افتراق داده شود.

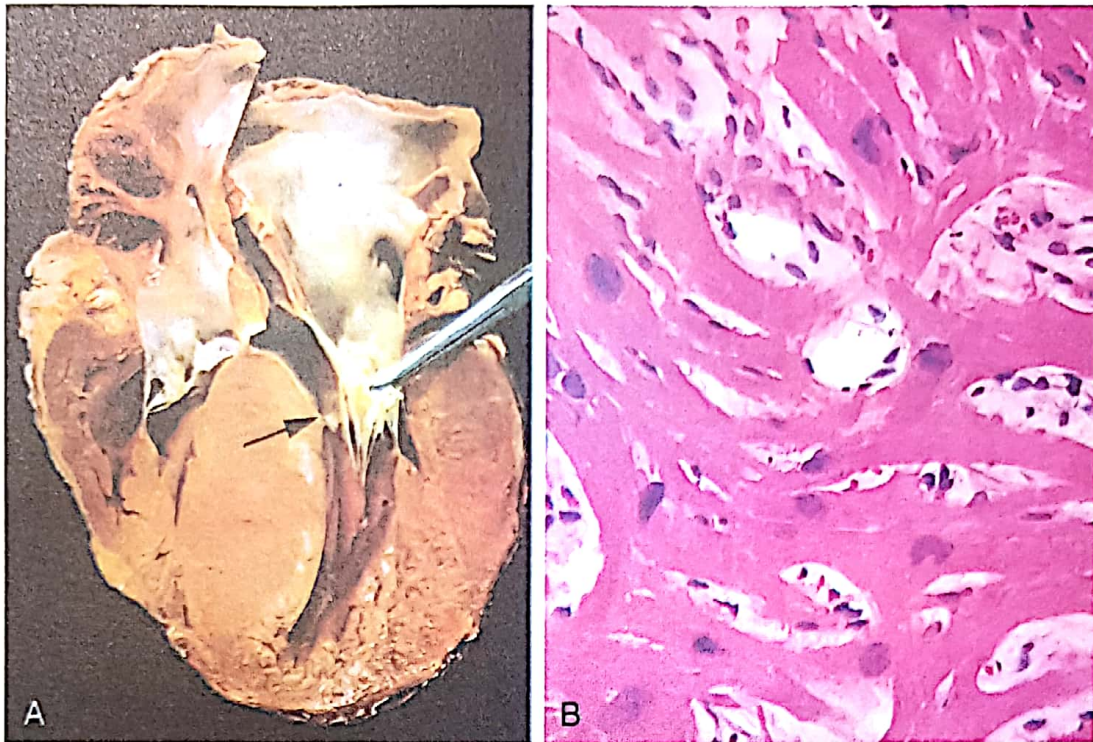
پاتوژنز

اکثر موارد HCM توسط جهش‌های missense در یک یا چند ژنی که پروتئین‌های تشکیل دهنده دستگاه انقباضی را کدگذاری می‌کنند، ایجاد می‌شود. در اکثر موارد، طرح انتقال اتوزوم غالب با بروز متغیر می‌باشد. اگرچه بیش از ۴۰۰ جهش سببی در ۹ ژن مختلف شناسایی شده است، HCM اساساً یک اختلال در پروتئین‌های سارکومری است. در بین اینها، زنجیره سنگین میوزین بتا بیشتر از همه درگیر می‌شود، و به دنبال آن پروتئین C متصل شونده به میوزین و تروپونین قرار دارد. جهش‌هایی در این ۳ ژن ۷۰٪ تا ۸۰٪ از تمامی موارد HCM را شامل می‌شوند.

جهش‌های مختلفی که در زمینه HCM قرار دارند، یک نمای مشترک دارند: تمامی آنها پروتئین‌های سارکومری را درگیر می‌سازند و باعث افزایش فعالیت میوفیلامانی می‌شوند. این باعث افزایش انقباض پذیری میوسیت‌ها به همراه افزایش همزمان در مصرف انرژی و تعادل منفی انرژی خالص می‌گردد. بعضی از ژن‌هایی که در HCM جهش یافته‌اند در DCM نیز جهش یافته‌اند (مثلاً میوزین بتا)، اما در DCM، جهش‌ها (آلیک) عملکرد حرکتی را کم می‌کنند، در حالی که برعکس در HCM عملکرد را به دست می‌آورند.

1- plakoglobin

2- haphazard myocyte disarray



شکل ۲۸-۱۰. کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک همراه با هیپرتروفی غیرقرینه سپتوم. (A) بافت عضلانی سپتوم به داخل مسیر خروجی بطن چپ برجسته شده، که حفره بطنی موزی شکلی را به وجود می آورد دهلیز چپ نیز بزرگ شده است. لت قدامی میترا ل جهت نشان دادن پلاک فیبروز اندوکارد از روی سپتوم برداشته شده است (پیکان). متن را ببینید. (B) در نمای بافت شناسی، نامنظمی، هیپرتروفی شدید و شاخه شاخه شدن مشخص میوسیت ها و همچنین فیبروز بینابینی دیده می شود.

ریخت شناسی

اندازه بطن ها تقریباً طبیعی یا تنها مختصری بزرگتر از حد طبیعی است. حفرات بطنی گشاد نیستند و میوکارد سفت می باشد. گشادی هر دو دهلیز معمولاً دیده می شود که به علت پر شدن ضعیف بطنی و پرباری های فشاری است. در بررسی میکروسکوپی، درجات متغیری از فیبروز بینابینی دیده می شود. اگرچه یافته های ریخت شناسی ظاهری برای کاردیومیوپاتی تحدیدی با علل مختلف مشابه می باشد، بیوپسی اندومیوکارد اغلب می تواند اختلال اتیولوژیک اختصاصی را آشکار سازد.

سه شکل از کاردیومیوپاتی تحدیدی را به صورت مختصر شرح می دهیم:

- آمیلوئیدوز توسط رسوب پروتئین های خارج سلولی به همراه تمایل برای تشکیل صفحات نامحلول پلیسه دار بتا ایجاد می شود (فصل ۴). آمیلوئیدوز قلبی می تواند با آمیلوئیدوز سیستمیک روی دهد یا می تواند به قلب محدود

برداشتن نسبی جراحی یا انفارکتوس کنترل شده ناشی از الکل در بافت عضلانی سپتوم می تواند باعث رفع انسداد مجرای خروجی گردد. همان طور که قبلاً اشاره شد، HCM علتی مهم برای مرگ قلبی ناگهانی است. در تقریباً $\frac{1}{3}$ از موارد مرگ قلبی ناگهانی در ورزشکاران زیر ۳۵ سال، علت زمینه ای، HCM است.

کاردیومیوپاتی تحدیدی

کاردیومیوپاتی تحدیدی با کاهش اولیه ظرفیت بطن و در نتیجه اختلال پر شدن بطن در جریان دیاستول مشخص می شود (به زبان ساده، دیواره سخت تر است) چون عملکرد انقباضی (سیستولی) بطن چپ معمولاً دست نخورده باقی می ماند از نظر عملکردی با پریکاردیت فشارنده یا HCM اشتباه می شود. کاردیومیوپاتی تحدیدی ممکن است ایدیوپاتیک باشد یا همراه با بیماری های سیستمیکی که میوکارد را نیز مبتلا کرده اند، اتفاق بیفتد (به عنوان مثال، فیبروز ناشی از پرتو تابی، آمیلوئیدوز، هموکروماتوز، سارکوئیدوز یا محصولات نقایص مادرزادی متابولیسم).

پاتوزنز

در ایالات متحده، عفونت‌های ویروسی شایع‌ترین علت میوکاردیت می‌باشند. کوکساکسی ویروس‌های A و B و سایر انتروویروس‌ها مسؤول اکثر موارد می‌باشند. عوامل نادرتر عبارتند از سیتومگالوویروس (CMV)، ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) و ویروس آنفلوانزا و سایر عوامل. عوامل خاکی، اغلب به وسیله یافت ردپای اسید نوکلئیک در بافت‌های آلوده، یا به وسیله مطالعات سرولوژیک که افزایش تیتراهای آنتی‌بادی را نشان می‌دهند، شناسایی می‌شوند. در حالی که بعضی ویروس‌ها باعث آسیب مستقیم سیتولیتیک می‌شوند، در اکثر موارد آسیب به وسیله پاسخ ایمنی بر ضد سلول آلوده به ویروس ایجاد می‌شود. این آسیب معادل آسیب ناشی از سلول‌های T اختصاصی ویروس به سلول‌های کبدی آلوده به ویروس هیپاتیت می‌باشد (فصل ۱۵). در بعضی موارد، ویروس‌های واکنشی بر علیه پروتئین‌های واکنشگر متقابل مانند زنجیره سنگین میوزین را برمی‌انگیزند.

علل عفونی غیرویروسی میوکاردیت شامل تمام عوامل میکروبی می‌باشند. تک‌یاخته‌ت‌ریپانوزوم کروزی عامل بیماری شاگاس است. شاگاس در نیمکره شمالی نادر است ولی نیمی از جمعیت مناطق اندمیک آمریکای جنوبی را مبتلا کرده و در اکثریت موارد، درگیری میوکارد رخ می‌دهد. حدود ۱۰٪ بیماران در مرحله حاد بیماری می‌میرند و سایرین وارد مرحله مزمن با واسطه ایمنی با بروز علائم پیشرونده CHF و آریتمی، ۱۰ تا ۲۰ سال بعد می‌شوند. توکسوپلاسمای گوندی (شایع‌ترین ناقل آن گربه‌های خانگی است) مخصوصاً در افراد دچار نقص ایمنی باعث میوکاردیت می‌شود. تریشینوز شایع‌ترین بیماری کرمی همراه با درگیری قلبی است.

۵٪ مبتلایان به بیماری لایم دچار میوکاردیت می‌شوند. لایم بیماری سیستمیکی است که به وسیله اسپروکت باکتریایی به نام بورلیا بورگدورفری ایجاد می‌شود (فصل ۸). میوکاردیت بیماری لایم با بیماری خود محدود شونده سیستم هدایتی مشخص می‌گردد که معمولاً نیازمند به گذاشتن ضربان‌ساز موقت است.

علل غیرعفونی میوکاردیت عبارتند از ضایعاتی که با بیماری‌های سیستمیک با منشأ ایمنی مثل لوپوس اریتماتوز سیستمیک و پلی‌میوزیت همراهند. واکنش‌های

باشد، مخصوصاً در مورد آمیلوئیدوز قلبی پیری^(۱). در مورد اخیر، رسوب اشکال طبیعی (یا جهش یافته) ترانس تیرتین (یک پروتئین در گردش که توسط کبد ساخته می‌شود و تیروکسین و ریتنول را منتقل می‌کند) در قلب بیماران مسن باعث کاردیومیوپاتی تحدیدی می‌گردد. ۴ درصد از آمریکایی‌های آفریقایی، جهش خاصی از ترانس تیرتین را حمل می‌کنند که مسئول افزایش خطر ۴ برابر آمیلوئیدوز قلبی منفرد در این جمعیت می‌باشد.

● فیروز اندومیوکاردی اصولاً بیماری کودکان و بالغین جوان در آفریقا و سایر نواحی گرمسیری است و با فیروز متراکم منتشر اندوکارد و بافت زیر اندوکارد بطن مشخص می‌شود که اغلب دریچه میترال و تری‌کوسپید را درگیر می‌سازد. بافت فیروز به صورت مشخص حجم و ظرفیت حفرات مبتلا را کاهش داده و باعث حالت تحدیدی می‌گردد. فیروز اندومیوکارد با نقایص تغذیه‌ای و/یا التهاب ناشی از عفونت‌های کرمی (مثلاً هایپرانوزینوفیلی) مرتبط می‌باشد؛ این شایع‌ترین شکل از کاردیومیوپاتی تحدیدی در سراسر دنیاست.

● اندومیوکاردیت لوفلر^(۲) نیز باعث فیروز اندوکارد و ایجاد لخته‌های جداری بزرگ می‌شود. این بیماری برتری خاص در توزیع جغرافیایی ندارد. به طور معمول، بررسی بافت‌شناسی هایپرانوزینوفیلی محیطی و انفیلتراسیون ائوزینوفیلی بافتی را نشان می‌دهد، آزادشدن محتوای گرانول ائوزینوفیلی - مخصوصاً پروتئین پایه اصلی - احتمالاً نکروز اندوکارد و میوکارد را به وجود می‌آورد، که با ایجاد اسکار، پوشاندن اندوکارد با ترومبوز، و نهایتاً سازماندهی ترومبوزها ادامه می‌یابد. جالب اینکه، بعضی از بیماران یک اختلال زمینه‌ای میلوپرولیفراتیو هایپرانوزینوفیلی دارند که ناشی از گیرنده تیروزین کیناز عامل رشد مشتق شده از پلاکت (PDGFR)^(۳) فعال است (فصل ۱۱). درمان چنین بیمارانی با مهارکننده‌های تیروزین کیناز می‌تواند باعث بهبود خونی و برگشت ضایعات اندومیوکارد شود.

میوکاردیت

میوکاردیت، گروه مختلفی از شرایط بالینی را دربر می‌گیرد که در آن عوامل عفونی و/یا پروسه‌های التهابی، میوکارد را هدف قرار می‌دهند. مهم است که این شرایط از مواردی که در آنها فرآیند التهابی پیامدی از سایر علل آسیب میوکارد است - مانند IHD - افتراق داده شوند.

1- senile cardiac amyloidosis

2- Loeffler endomyocarditis

3- platelet derived growth factor receptor

متنوعی همراهند شامل: تنگی نفس، تپش قلب، درد و تب. سیر بالینی میوکاردیت می تواند MI حاد را تقلید کند. پیشروی بالینی از میوکاردیت به DCM، گاهی دیده می شود.

خلاصه

- کاردیومیوپاتی بیماری درون زاد عضله قلبی است. این بیماری ممکن است علت مشخصی داشته باشد یا ایدیوپاتیک باشد.
- سه گروه پاتوفیزیولوژیک کلی شامل کاردیومیوپاتی اتساعی (دربر گیرنده ۹۰٪ از موارد)، هیپرتروفیک و تحدیدی (نادرترین) هستند.
- DCM باعث اختلال عملکرد سیستولی (انقباضی) می شود. علل شامل: میوکاردیت، مواجهه با مواد سمی (مثل الکل) و حاملگی می باشند. در ۲۰ تا ۵۰ درصد مواردی جهش هایی که پروتئین های سایتواسکلتال را درگیر می سازند، مسؤولند.
- HCM باعث اختلال عملکرد دیاستولی (و شل شدن) می گردد. عملاً تمامی موارد به دلیل جهش های اتوزومی غالب در پروتئین هایی است که دستگاه انقباضی را تشکیل می دهند، مخصوصاً زنجیره سنگین β - میوزین.
- کاردیومیوپاتی تحدیدی باعث ایجاد میوکارد سفت شده و ممکن است به دلیل رسوبات (مثلاً: آمیلوئید)، افزایش فیبروز بینابینی (ناشی از پرتوتابی) یا ایجاد بافت جو شگاهی در اندومیوکارد ایجاد شود.
- میوکاردیت آسیب عضله به دنبال انفیلتراسیون التهابی است که ثانویه به عفونت یا واکنش های ایمنی می باشد. شایع ترین پاتوزن ها در ایالات متحده کوکساکسی ویروس های A و B می باشند. از نظر بالینی، میوکاردیت ممکن است بدون علامت بوده، باعث نارسایی حاد قلبی شده یا به DCM تبدیل شود.

بیماری های پریکاردی

اختلالات پریکاردی شامل افیوژن ها و حالات التهابی می باشند که گاهی باعث فشارندگی ناشی از فیبروز می گردد. بیماری مجزای پریکاردی نامعمول است و اینها اغلب با فرآیند پاتولوژیک در جایی دیگر در قلب یا ساختمان های مجاور همراهند یا ثانویه به یک اختلال سیستمیک می باشند.

افزایش حساسیت دارویی (میوکاردیت افزایش حساسیت) در مواجهه با طیف گسترده ای از عوامل مختلف ایجاد می شوند. چنین واکنش هایی اغلب خوش خیم بوده و فقط در موارد نادری باعث CHF یا مرگ ناگهانی می شوند.

ریخت شناسی

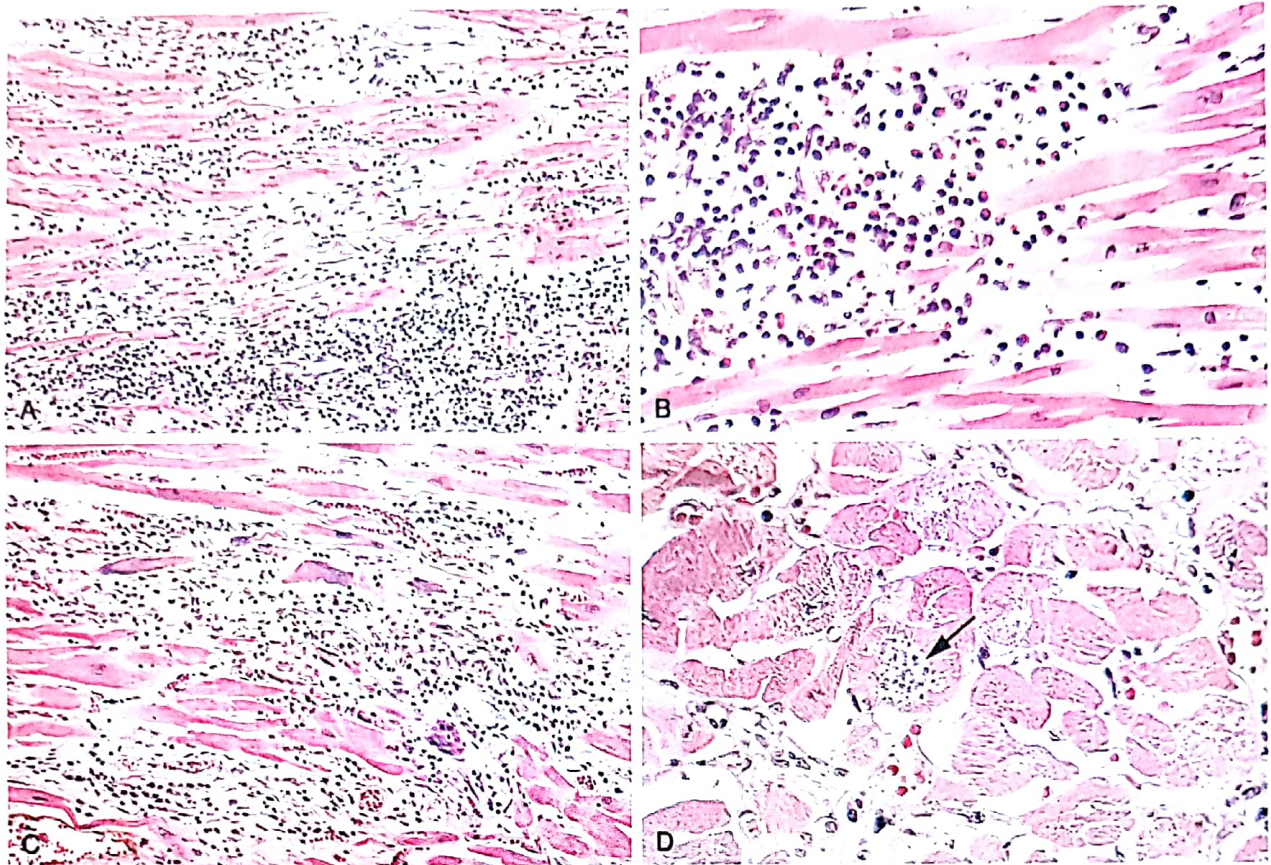
در میوکاردیت حاد، قلب ممکن است طبیعی یا متسع به نظر برسد، در مراحل پیشرفته، به طور معمول میوکارد نرم و شل بوده و اغلب با مناطقی رنگ پریده و هموراژیک لکه دار شده است. ترومبوزهای جداری می توانند وجود داشته باشند. از نظر میکروسکوپی، میوکاردیت حاد توسط ادم، انفیلتراسیون التهابی بینابینی، و آسیب میوسیت ها مشخص می شود (شکل ۲۹-۱۰). انفیلتراسیون منتشر لنفوسیتی شایع ترین نما می باشد (شکل ۲۹A-۱۰)، اگرچه درگیری التهابی، اغلب تکه ای است و می تواند در بیوپسی اندومیوکارد نادیده شود. اگر بیمار از فاز حاد میوکاردیت جان سالم به در ببرد، ضایعات می توانند بدون شکل قابل توجهی برطرف شده یا با فیبروز پیشرونده بهبود یابند.

در میوکاردیت افزایش حساسیتی، انفیلتراسیون بینابینی و اطراف عروقی از لنفوسیت ها، ماکروفاژها، و نسبت بالایی از ائوزینوفیل ها تشکیل شده اند (شکل ۲۹B-۱۰). میوکاردیت سلول غول آسا، دارای ریخت شناسی متمایزی است که با انفیلتراسیون سلول التهابی گسترده شامل سلول های غول آسای چند هسته ای (که به وسیله اتصال ماکروفاژها شکل گرفته اند) مشخص می گردد. میوکاردیت سلول غول آسا، احتمالاً انتهای مهاجم طیف میوکاردیت لنفوسیتی را نمایش می دهد، و نکروز منطقه ای کانونی - و معمولاً گسترده - وجود دارد (شکل ۲۹C-۱۰). این واریان، پیش آگهی ضعیفی را به همراه دارد.

میوکاردیت شاگاس با پارازیت دار شدن میوفیبرهای پراکنده توسط ترپانوزوم ها مشخص می گردد که با انفیلتراسیون التهابی نوتروفیل ها، لنفوسیت ها، ماکروفاژها و گاهی ائوزینوفیل ها همراه می شود (شکل ۲۹D-۱۰).

خصوصیات بالینی

طیف بالینی میوکاردیت بسیار گسترده است. در یک انتهای طیف، بیماری بدون علامتی وجود دارد که بدون هیچ سکلی بهبود می یابد و در طیف دیگر آن شروع ناگهانی نارسایی قلبی یا آریتمی و گاهی مرگ ناگهانی وجود دارد. بین این دو انتها، سطوح زیادی از بیماری وجود دارد که با نشانه ها و علائم



شکل ۲۹-۱۰. (A) میوکاردیت لنفوسیتی به همراه ادم و آسیب میوسیتی مرتبط. (B) میوکاردیت افزایش حساسیت که با ارتشاح التهابی اطراف عروقی غنی از ائوزینوفیل مشخص می‌شود. (C) میوکاردیت سلول غول‌آسا به همراه ارتشاح لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها، آسیب گسترده میوسیت‌ها و وجود سلول‌های غول‌آسا چند هسته‌ای. (D) میوکاردیت بیماری شاگاس. یک فیبر عضلانی به واسطه حضور تریپانوزوم متسع شده است (پیکان). در همراهی با التهاب مونونوکلر و نکروز فیبر عضلانی.

ریخت‌شناسی

در بیماران مبتلا به پریکاردیت حاد ویروسی یا اورمی، آگزودا معمولاً فیبرینی می‌باشد و باعث ایجاد ظاهری نامنظم و کرکی در سطح پریکارد می‌شود (پریکاردیت نان و کره^(۱) نیز نامیده می‌شود). در پریکاردیت باکتریایی حاد آگزودا فیبرینی چرکی (suppurative) بوده و اغلب قسمت‌هایی از چرک واضح وجود دارد (شکل ۳۰-۱۰). در پریکاردیت سلی مناطقی از پنیری شدن دیده می‌شود. پریکاردیت ناشی از بدخیمی‌ها اغلب همراه با آگزودای فیبرینی کرکی فراوان و ترشحات خونی است. متاستازها به صورت زواید نامنظمی به صورت واضح دیده شده یا ممکن است از نظر ظاهری نامشخص باشند (مخصوصاً در مورد لوسمی). در بیشتر موارد پریکاردیت فیبرینی یا فیبرینی چرکی بدون هیچ سکی بهبود می‌یابد. اما در صورت وجود

پریکاردیت

پریکاردیت اولیه نامعمول است. در بیشتر موارد به دلیل عفونت ویروسی (به طور معمول همزمان با میوکاردیت) ایجاد می‌شود. اگرچه باکتری‌ها، قارچ‌ها، یا پارازیت‌ها نیز ممکن است دخیل باشند.

در بیشتر موارد پریکاردیت، ثانویه به MI حاد، عمل جراحی قلب، پرتوتابی به مدیاستن یا بیماری‌های ساختمان‌های توراسیک (مثل پنومونی یا پلوریت) می‌باشد. اورمی شایع‌ترین اختلال سیستمیک همراه با پریکاردیت است. علل ثانویه نادرتر عبارتند از تب روماتیسمی، لوپوس اریتماتوی سیستمیک و بدخیمی‌های متاستاتیک. پریکاردیت می‌تواند (۱) باعث عوارض فوری همودینامیکی شود اگر افیوژن بزرگی را به وجود آورد (که باعث تامپوناد قلبی می‌شود) (بقیه مطالب را رؤیت کنید)، (۲) بدون هیچ سکی بهبود یابد یا (۳) پیشرفت کرده و به یک فرآیند فیبروزان مزمن تبدیل شود.

1- bread-and-butter pericarditis



شکل ۳۰-۱۰. پریکاردیت چرکی حاد (اگزوداتیو) که به دنبال گسترش پنومونی ایجاد می‌شود.

چرک یا پنی‌شدن گسترده، بهبودی باعث ایجاد فیبروز می‌گردد (پریکاردیت مزمن).

پریکاردیت مزمن ممکن است با چسبندگی‌های ظریف یا بافت جوشگاهی متراکم و فیبروتیک که باعث از بین رفتن فضای پریکاردی می‌گردد، همراه باشد. در موارد شدید، قلب کاملاً به وسیله فیبروز متراکم پوشیده شده و نمی‌تواند به صورت طبیعی در طی دیاستول انبساط یابد که باعث وضعیتی می‌شود که به عنوان پریکاردیت فشارنده شناخته می‌شود.

خصوصیات بالینی

تظاهرات کلاسیک پریکاردیت عبارت است از درد آتیپیک قفسه سینه که ارتباطی با فعالیت ندارد و اغلب با استراحت بدتر می‌شود و یک صدای مالشی بلند. پریکاردیت حاد در صورتی که همراه با تجمع قابل توجه مایع باشد، می‌تواند باعث تامپوناد قلبی، کاهش برون‌ده قلبی و شوک بعدی شود. پریکاردیت فشارنده مزمن باعث اتساع وریدهای سمت راست و برون‌ده پایین قلبی شده که مشابه تصویر بالینی در کاردیومیوپاتی تحدیدی است.

افیوژن‌های پریکاردی

به طور طبیعی، ساک پریکاردی حاوی حداکثر ۳۰ تا ۵۰ میلی‌لیتر از مایع شفاف و سرریزی است. افیوژن‌های سرریزی و/یا فیبرینی بیش از این مقدار اکثراً در شرایط التهاب پریکارد ایجاد می‌شوند. سایر انواع افیوژن‌های پریکاردی و علل آنها عبارتند از:

- سرریزی: نارسایی احتقانی قلب، هیپوآلبومینمی به هر علت
- سرریزی خونی: صدمه غیرنافذ قفسه سینه، بدخیمی، MI پاره شده یا دیسکسیون آئورت.
- شیری: انسداد لنفی مدیاستن.

عواقب تجمعات پریکاردی به حجم مایع و توانایی پریکارد جداری برای اتساع بستگی دارد؛ مورد اخیر تا حد زیادی به سرعت تجمع افیوژن بستگی دارد. بنابراین ترشحاتی که به آهستگی جمع شده‌اند (حتی تا ۱۰۰۰ mL) می‌توانند به خوبی تحمل شوند. برعکس، تجمع سریع مقادیر کمی حتی به اندازه ۲۵۰ mL (مثلاً در جریان MI پاره شده یا دیسکسیون آئورت پاره شده) باعث محدودیت پرشدن دیاستولی قلب و ایجاد تامپوناد بالقوه کشنده قلبی می‌شود.

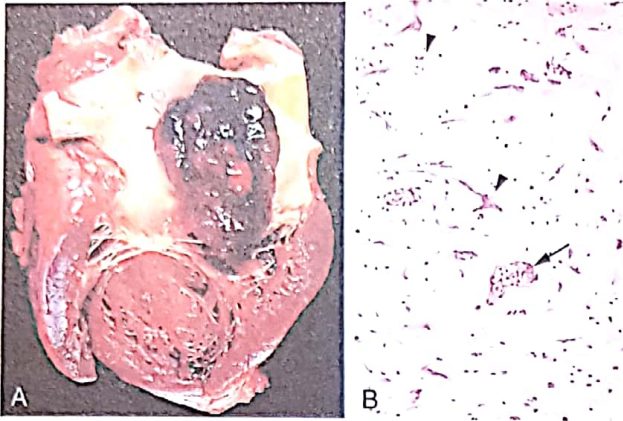
تومورهای قلبی

نئوپلاسم‌های متاستاتیک

شایع‌ترین بدخیمی قلب، تومورهای متاستاتیک می‌باشند. ضایعات متاستاتیک قلب در ۵٪ بیمارانی که به دلیل سرطان فوت می‌کنند، رخ می‌دهد. اگرچه هر بدخیمی می‌تواند به صورت ثانویه قلب را مبتلا کند ولی بعضی تومورها تمایل بیشتری برای متاستاز به قلب دارند. اینها به ترتیب کاهش شیوع عبارتند از سرطان ریه، لنفوم، سرطان پستان، لوسمی، ملانوم، کارسینوم هپاتوسلولار و سرطان کولون.

نئوپلاسم‌های اولیه

تومورهای اولیه قلب نادرند. به علاوه بیشتر آنها نیز (خوشبختانه) خوش‌خیمند. ۵ تومور شایع قلب هیچ‌گونه پتانسیل بدخیمی نداشته و مسؤول ۸۰ تا ۹۰ درصد تمام تومورهای اولیه قلب هستند. آنها به ترتیب کاهش شیوع، عبارتند از: میگزوم، فیبروم، لیپوم، فیبروالاستوم پاییلاری، رابدومیوم‌ها. آنژیوسارکوم‌ها، شایع‌ترین تومور بدخیم اولیه قلب را شامل



شکل ۳۱-۱۰. میگزوم دهلیز. (A) ضایعه بزرگ پایدار از ناحیه سوراخ بیضی برخاسته و به داخل منفذ دریچه میترال گسترش یافته است. (B) ماتریکس خارج سلولی بی‌شکل فراوان که حاوی سلول‌های میگزومایی چند هسته‌ای منتشر (رأس پیکان‌ها) در دستجات مختلفی شامل ساختارهای عروقی غیرطبیعی (پیکان) می‌باشد.

حفرات بطنی برجسته می‌شوند. بررسی بافت‌شناسی جمعیت سلولی مختلطی را نشان می‌دهد که مشخص‌ترین آنها سلول‌های بزرگ، گرد یا چندضلعی هستند که حاوی واکوئول‌های پر از گلیکوژن متعدد بوده و به وسیله نوارهای سیتوپلاسمی که از غشا پلاسمایی تا هسته مرکزی آنها کشیده شده است، از هم جدا شده‌اند. این سلول‌ها را سلول‌های عنکبوتی نیز می‌نامند.

خصوصیات بالینی

تظاهرات بالینی اصلی به دلیل انسداد «دریچه توبی»^(۱)، ایجاد آمبولی یا سندرمی از نشانه‌ها و علائم سرشتی مثل تب و بی‌حالی می‌باشند. این سندرم قابل انتساب به سایتوکین اینترلوکین - ۶ - واسطه اصلی پاسخ فاز حاد - که توسط تومور ساخته می‌شود، است. روش تشخیصی انتخابی اکوکاردیوگرافی است و این تومورها با برداشتن از طریق جراحی، درمان می‌شوند.

سایر تومورهای قلبی

- لیپوم‌ها توده‌های محدود و بدون کپسول بافت چربی هستند اینها می‌توانند بدون علامت بوده، انسداد دریچه توبی (مانند میگزوم‌ها) ایجاد کنند یا آریتمی به وجود آورند.

می‌شوند. در اینجا فقط میگزوم و رابدومیوم مورد بحث قرار می‌گیرند.

میگزوم‌ها شایع‌ترین تومور اولیه قلب بزرگسالان می‌باشند (شکل ۳۱-۱۰). حدود ۹۰٪ آنها در دهلیزها و حدود ۸۰٪ آنها در دهلیز چپ واقع شده‌اند.

رابدومیوماها، شایع‌ترین تومورهای اولیه قلبی در نوباوگان و اطفال می‌باشند، اینها معمولاً به دلیل انسداد دریچه یا انسداد جریان خروجی کشف می‌شوند. رابدومیوم‌های قلبی با شیوع بالایی در بیماران دچار توبروس اسکروز ایجاد می‌شوند که ناشی از جهش‌هایی در ژن‌های سرکوبگر تومور TSC1 یا TSC2 هستند. فقدان فعالیت TSC-1 و TSC-2 باعث رشد بیش از حد میوسیت‌ها می‌شود. به دلیل اینکه اینها اغلب به طور خودبخودی پسرفت می‌کنند، رابدومیوم‌ها بهتر است به جای نئوپلاسم واقعی، هامارتوم در نظر گرفته شوند. مانند سایر تومورهای خاصی که در کودکان خیلی کوچک ظاهر می‌شوند (مثلاً نوروبلاستوم)، رابدومیوم‌ها اغلب به دلایل نامشخصی به طور خودبخودی پسرفت می‌کنند.

ریخت‌شناسی

میگزوم‌ها همیشه منفردند و به طور کلاسیک در ناحیه سوراخ بیضی (دیواره بین‌دهلیزی) قرار گرفته‌اند. آنها می‌توانند کوچک (قطر کمتر از ۱ cm) تا بزرگ (تا عرض ۱۰ cm) باشند و ممکن است بدون پایه یا پایه‌دار باشند (شکل ۳۱A-۱۰). در اکثر اوقات با ضایعات نرم، پرزمانند و شفاف با ظاهر براق تظاهر می‌یابند. انواع پایه‌دار آن کاملاً متحرک بوده و در جریان سیستول به داخل دریچه میترال یا تری‌کوسپید وارد شده و باعث انسداد متناوب گشته یا اثر wrecking-ball را اعمال می‌کنند که باعث آسیب لتهای دریچه می‌گردد.

از نظر بافت‌شناسی، میگزوم‌ها از سلول‌های میگزومی معمولاً چند هسته‌ای و ستاره‌ای (به طور معمول با هسته‌های پررنگ) به همراه سلول‌های دیگری که تمایز اندوتلیال، عضله صاف و یا فیبروبلاستی را نشان می‌دهند (سلول‌های تمایز نیافته هم وجود دارند)، تشکیل شده‌اند. تمامی انواع سلولی از تمایز سلول‌های توموری مزانشیمال چند ظرفیتی برمی‌خیزند. این سلول‌ها درون یک ماده زمینه‌ای غنی از اسید موکوپلی‌ساکارید قرار گرفته‌اند (شکل ۳۱B-۱۰). معمولاً خونریزی، لخته سازمان نیافته و التهاب تک‌هسته‌ای نیز وجود دارد.

رابدومیوم‌ها توده‌های خاکستری سفیدی هستند که گاهی قطر آنها به چند سانتی‌متر هم می‌رسد و به داخل

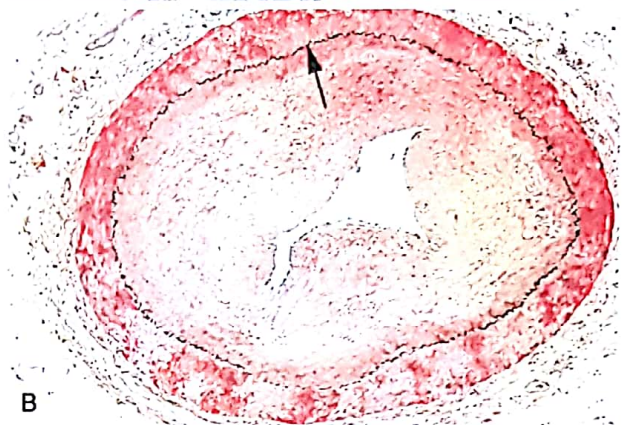
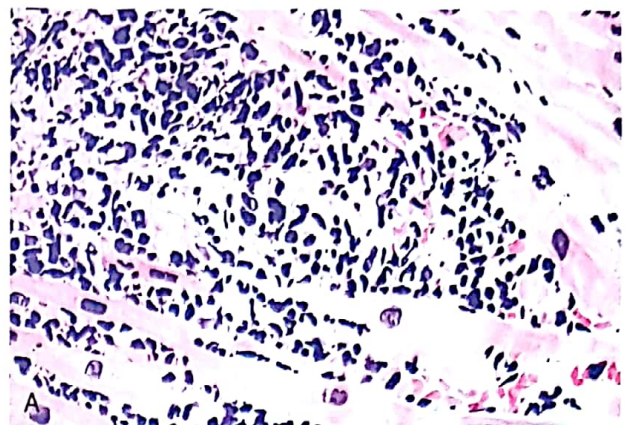
پیوند قلب

اگرچه کاشت وسایل کمک بطنی دائم، به طور فزاینده‌ای به عنوان یک انتخاب برای اداره بیماری قلبی مرحله نهایی مطرح است، پیوند قلب همچنان درمان انتخابی برای بیماران دچار نارسایی مهارنشده قلب باقی مانده است. بدون پیوند، نارسایی قلبی مرحله نهایی که به وسیله دارو اداره می‌شود، دارای میزان مرگ و میر یک ساله ۵۰٪ است، و کمتر از ۱۰٪ از بیماران برای ۵ سال زنده می‌مانند. تقریباً ۳۰۰۰ عمل پیوند قلب به طور سالیانه در سراسر دنیا انجام می‌گیرد، که اکثراً برای DCM و IHD است. با این حال تقاضا، بسیار بیشتر از تعداد ارگان‌های موجود است، و تعداد بیشتری از بیماران زمانی که در لیست انتظار هستند می‌میرند (۵۰,۰۰۰ مورد در هر سال تخمین زده شده است) که بیش از مواردی است که تحت پیوند موفق قرار می‌گیرند.

فراتر از موضوع تأمین و نیاز، عوارض اصلی پیوند قلب، رد حاد پیوند قلب و آرتریوپاتی آلوگرافت می‌باشند (شکل ۳۲-۱۰). سرکوب ایمنی که برای نجات و بقای آلوگرافت نیاز است نیز خطر عفونت‌های فرصت‌طلب و بدخیمی‌های خاصی را افزایش می‌دهد (مثلاً: لنفوم مرتبط با ویروس اپشتین بار).

- از نظر بالینی، پس‌زدن پیوند در شرایط وجود تب، کسر جهشی قلبی کاهش یافته، آریتمی بدون توجیه، یا دیواره بطنی ادماتو و ضخیم شده در بررسی اولتراسوند قلبی مورد شک قرار می‌گیرد و معمولاً با بیوپسی اندومیوکارد قلب پیوندی تشخیص داده می‌شود. پس‌زدن پیوند با التهاب لنفوسیتی بافت بینابینی و آسیب سلول‌های عضلانی مشخص می‌شود (شکل ۳۲A-۱۰) و الگوی بافت‌شناسی آن مشابه میوکاردیت ویروسی است (شکل ۲۹A-۱۰). در هر دو حالت، تولید موضعی سایتوکاین‌ها و کشتن با واسطه سلول T باعث اختلال در عملکرد قلبی می‌گردد. به طور فزاینده‌ای، آسیب با واسطه آنتی‌بادی نیز به عنوان سازوکاری مهم در پس‌زدن پیوند آلوگرافت تشخیص داده شده است. در صورتی که آسیب میوکارد شدید نباشد، «رد پیوند» را می‌توان با درمان‌های تشدید یافته سرکوب‌کننده ایمنی درمان کرد ولی پس‌زدن شدید بافت پیوندی برگشت‌ناپذیر و کشنده خواهد بود.

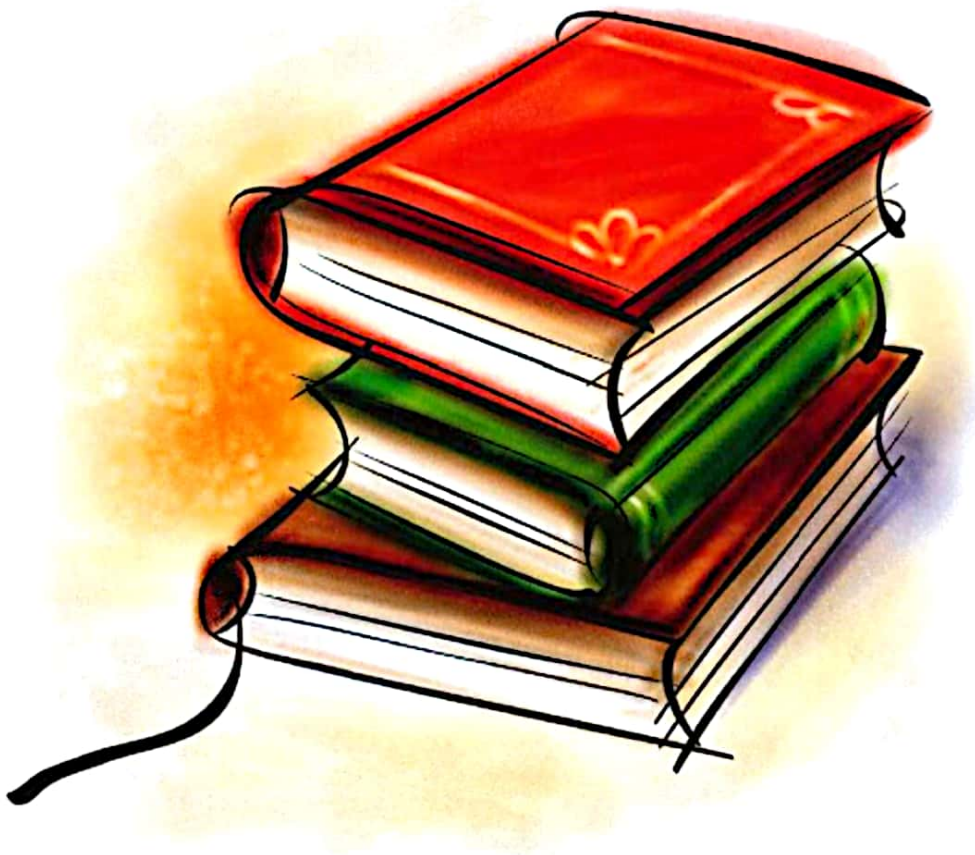
- آرتریوپاتی آلوگرافت مهم‌ترین محدودیت طولانی‌مدت پیوند قلب می‌باشد. این مشکل، ناشی از تزاید انتی‌مای سرخرگ‌های کرونری است که باعث تنگی دیررس، پیشرونده و منتشر عروق می‌گردد (شکل ۳۲B-۱۰)، این امر منجر به آسیب ایسکمیک می‌گردد. در طی ۵ سال بعد



شکل ۳۲-۱۰. پس‌زدن آلوگرافت‌های قلبی. (A) پس‌زدن حاد آلوگرافت قلب، به وسیله انفیلتراسیون لنفوسیتی به همراه آسیب میوسیتی قلب مشخص می‌گردد. به تشابه پس‌زدن پیوند و میوکاردیت ویروسی توجه کنید (شکل ۲۹A-۱۰). (B) آرتریوپاتی آلوگرافت، به همراه ضخیم‌شدگی شدید هم‌مرکز اینتیمای باعث تنگی بحرانی می‌گردد. لامینای الاستیک داخلی (پیکان) و مدیا طبیعی هستند (رنگ آمیزی movat pentachromes).

- فیبروالاستوم‌های پایلاری ضایعاتی هستند که تنها به طور تصادفی تشخیص داده می‌شوند اگرچه می‌توانند آمبولیزه شوند. معمولاً روی دریچه‌ها قرار گرفته‌اند. اینها خوشه‌های متمایزی (با قطر ۱ cm) از زواید مویی‌شکلی را تشکیل می‌دهند که در ظاهر مشابه شقایق دریایی هستند. بررسی بافت‌شناسی بافت همبند میگزوئید حاوی مقدار فراوانی بستر موکوپلی‌ساکارید و الیاف ارتجاعی را نشان می‌دهد که توسط اندوتلیوم احاطه شده است.
- آنژیوسارکوم‌های قلبی و سایر سارکوم‌ها از نظر بالینی یا ریخت‌شناسی با هم‌تای خود در جاهای دیگر تفاوتی نداشته و به همین دلیل احتیاج به توضیح بیشتری در اینجا ندارند.

بزرگ ترین ربات منابع پزشکی



t.me/medical_jozveh_bot



برای دانلود کتاب های بیشتر به آدرس بالا مراجعه کنید

گیرندگان پیوندی، فاقد عصب بوده و به همین دلیل آنها درد را حس نمی‌کنند)، CHF پیشرونده یا مرگ ناگهانی می‌گردد.

علی‌رغم این مشکلات، چشم‌انداز کلی گیرندگان پیوند خوب است و میزان بقای یک ساله ۸۰٪ و بقای ۵ ساله بیش از ۶۰٪ می‌باشد.

از پیوند، در ۵۰٪ بیماران آرتریوپاتی قابل توجه ایجاد می‌شود و تقریباً تمام بیماران بعد از ۱۰ سال دچار آن خواهند بود. در پاتوژنز این اختلال یک پاسخ ایمنی وجود دارد که باعث تولید موضعی عوامل رشد می‌شود و به نوبه خود فراخوانی و تکثیر سلول‌های عضله صاف اینتیمای ساخت ECM را پیش می‌برد. آرتریوپاتی آلوگرافت یک مشکل آزاردهنده است زیرا باعث MI خاموش (قلب

دستگاه‌های خونساز و لنفاوی

مطالب فصل

پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک: پورپورای ترومبوسیتوپنیک ترومبوتیک و سندرم همولیتیک - اورمیک	کم‌خونی‌های مگالوبلاستیک کم‌خونی آپلاستیک کم‌خونی میلوپتیزیک پلی‌سیتی اختلالات گویچه‌های سفید اختلالات غیر نئوپلاسمی گویچه‌های سفید لکوپنی لکوسیتوز واکنشی لنفادنیت واکنشی تکثیر نئوپلاسمی گویچه‌های سفید نئوپلاسم‌های لنفاوی نئوپلاسم‌های میلوئید نئوپلاسم‌های هیستوسیتی اختلالات خونریزی‌دهنده انعقاد داخل عروقی منتشر ترومبوسیتوپنی	اختلالات گویچه‌های سرخ کم‌خونی به واسطه از دست دادن خون: خونریزی کم‌خونی‌های همولیتیک اسفروسیتوز ارثی کم‌خونی سلول داسی‌شکل تالاسمی کمبود گلوکز ۶ - فسفات دهیدروژناز هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه کم‌خونی‌های ایمونوهمولیتیک کم‌خونی‌های همولیزی ناشی از صدمه مکانیکی به گویچه‌های سرخ مالاریا کم‌خونی‌های ناشی از کاهش خونسازی کم‌خونی فقر آهن کم‌خونی ناشی از بیماری مزمن
---	--	--

هموستازی ممکن است باعث مشکلات خونریزی‌دهنده گردد (اختلالات خونریزی‌دهنده). در نهایت، اسپلنومگالی که خصوصیت تعدادی از این اختلالات است به همراه تومورهای تیموس، در انتهای فصل بحث می‌شوند.

با وجود سودمندی این تقسیم‌بندی، در واقع تولید، عملکرد و تخریب گویچه‌های سرخ، گویچه‌های سفید و اجزاء دستگاه هموستاز ارتباط نزدیکی با یکدیگر داشته، و اختلالات پاتولوژیکی که در ابتدا یکی از انواع سلولی یا اجزاء این دستگاه را

دستگاه‌های خون‌ساز و لنفاوی توسط طیف وسیعی از بیماری‌ها تحت تأثیر قرار می‌گیرند. یک روش سازماندهی این اختلالات براساس نوع درگیری اولیه گویچه‌های سرخ، سفید یا دستگاه هموستاز - شامل پلاکت‌ها و عوامل انعقادی - می‌باشد. شایع‌ترین اختلالات گویچه‌های سرخ آنهایی هستند که منجر به آنمی می‌شوند، که در اثر کمبود گویچه سرخ است. اختلال گویچه‌های سفید اغلب ناشی از تکثیر بیش از حد است که نتیجه یک تغییر بدخیمی می‌باشد. اختلالات

یک بیمار گذاشته شود، ممکن است لنفوسیت‌های نئوپلاسمی در مغز استخوان و خون نیز یافته شود. سلول‌های لنفاوی بدخیم موجود در مغز استخوان ممکن است خون‌سازی را سرکوب نموده، باعث کاهش تعداد شمارش سلول‌های خونی (سیتوپنی) شوند و انتشار گسترده‌تر سلول‌های توموری به کبد و طحال باعث ارگانومگالی می‌گردد. بنابراین در اختلالات خونی - لنفی خوش‌خیم و بدخیم، یک ناهنجاری منفرد زمینه‌ای می‌تواند باعث تظاهرات متنوع و سیستمیک گردد. این پیچیدگی‌ها را در ذهن داشته باشید، ما از طبقه‌بندی قدیمی اختلالات دستگاه خونی - لنفی براساس درگیری غالب گویچه‌های سرخ، گویچه‌های سفید، و سیستم هموستاتیک استفاده خواهیم کرد.

مبتلا می‌کنند اغلب باعث تغییراتی در سایر اجزاء نیز می‌شوند. به عنوان مثال، در شرایط خاصی، سلول‌های B اتوآنتی‌بادی‌هایی بر ضد اجزاء غشاء گویچه سرخ تولید می‌کنند. گویچه‌های سرخ اپسونیزه شده، توسط فاگوسیت‌های طحالی شناسایی و تخریب می‌گردند و در نتیجه طحال بزرگ می‌شود. افزایش تخریب گویچه‌های سرخ باعث کم‌خونی می‌شود که منجر به هیپرپلازی جبرانی پیش‌سازهای گویچه‌های سرخ در مغز استخوان می‌گردد. سایر سطوح تعامل و پیچیدگی از طبیعت پراکنده دستگاه خونسازی لنفاوی و قابلیت سلول‌های خونساز و لنفاوی طبیعی و بدخیم برای جابجایی بین قسمت‌های مختلف بدن ناشی می‌شود. به همین دلیل اگر براساس بیوپسی تشخیص لنفوم در

اختلالات گویچه‌های سرخ

کم‌خونی‌ها می‌توانند بر پایه ریخت‌شناسی گویچه‌های سرخ نیز طبقه‌بندی شوند که اغلب به علل خاصی اشاره می‌کند. خصوصیات اختصاصی که سرخ‌های اتیولوژیک خاصی را فراهم می‌کنند عبارتند از اندازه، رنگ و شکل گویچه‌های سرخ. این اشکال با بررسی گستره خون محیطی قابل بررسی بوده و با کمک شاخص‌های زیر قابل اندازه‌گیری کمی هستند:

- میانگین حجم سلول (MCV): متوسط حجم یک گویچه سرخ که براساس فمتولیت (میکرون مکعب) بیان می‌شود.
- میانگین هموگلوبین سلول (MCH): متوسط توده هموگلوبین یک گویچه سرخ که براساس پیکوگرم بیان می‌شود.
- میانگین غلظت هموگلوبین سلول (MCHC): متوسط غلظت هموگلوبین در حجم مشخصی از گویچه‌های سرخ متراکم که براساس گرم در دسی‌لیتر بیان می‌شود.
- گستره توزیع گویچه‌های سرخ (RDW): ضریب تغییرات (CV) حجم گویچه سرخ.

در آزمایشگاه‌های بالینی، ابزارهای خاصی جهت اندازه‌گیری مستقیم یا محاسبه خودکار شاخص‌های گویچه‌های سرخ وجود دارد. همان ابزارها تعداد رتیکولوسیت را اندازه‌گیری می‌کنند که سنجش ساده‌ای است که بین کم‌خونی‌های همولیتیک و غیررژنراتیو افتراق می‌گذارد. دامنه مرجع بزرگسالان مربوط به این آزمون‌ها در جدول ۲-۱۱ نشان داده شده است. بسته به تشخیص افتراقی، آزمایش‌های خونی دیگری هم ممکن است برای ارزیابی کم‌خونی انجام شود، شامل (۱) شاخص‌های آهن (آهن سرم، ظرفیت متصل شونده به آهن سرم، اشباع ترانسفرین، و غلظت‌های فریتین سرم)، که به افتراق بین آنمی‌هایی که ناشی از کمبود آهن، بیماری مزمن، و تالاسمی

اختلالات گویچه‌های سرخ می‌تواند باعث کم‌خونی، یا به صورت ناشایع‌تر پلی‌سیمی (افزایش تعداد گویچه‌های سرخ که اریتروسیتوز هم نامیده می‌شود) گردد. کم‌خونی به عنوان کاهش ظرفیت انتقال اکسیژن خون تعریف می‌شود، که معمولاً از کاهش کل توده گویچه‌های سرخ موجود در گردش خون به مقادیر کمتر از حد طبیعی ناشی می‌شود.

کم‌خونی می‌تواند از خورنریزی، افزایش تخریب گویچه‌های سرخ یا کاهش تولید آنها ناشی شود. این سازوکار یکی از مبناهای تقسیم‌بندی کم‌خونی‌هاست (جدول ۱-۱۱). در بعضی موارد، همپوشانی رخ می‌دهد. برای مثال، در تالاسمی که تولید کاهش یافته گویچه سرخ و تخریب زودرس منجر به کم‌خونی می‌شود. به استثناء کم‌خونی ناشی از نارسایی مزمن کلیه یا التهاب مزمن (بعداً توضیح داده می‌شود)، کاهش فشار اکسیژن بافتی ناشی از کم‌خونی، معمولاً باعث افزایش تولید عامل رشد اریتروپوئیتین از سلول‌های اختصاصی در کلیه می‌گردد. این امر باعث هیپرپلازی جبرانی پیش‌سازهای اریتروئید در مغز استخوان و در موارد کم‌خونی شدید، خونسازی خارج از مغز استخوان، در اعضاء خون‌ساز ثانویه (کبد، طحال و گره‌های لنفاوی) می‌گردد. در افراد با تغذیه مناسب که به دلیل خورنریزی حاد یا افزایش تخریب گویچه‌های سرخ (همولیز) کم‌خون می‌شوند، پاسخ جبرانی باعث افزایش بازسازی پنج تا هشت برابری گویچه‌های سرخ می‌گردد. افزایش برون‌ده مغز استخوان با افزایش تعداد گویچه‌های سرخی که جدیداً ساخته شده‌اند (رتیکولوسیت‌ها) در خون محیطی مشخص می‌شود. برعکس، کم‌خونی‌های ناشی از کاهش تولید گویچه‌های سرخ (کم‌خونی‌های آژنراتیو) با کاهش تعداد رتیکولوسیت‌ها (رتیکولوسیتوپنی) مشخص می‌شوند.

است، کمک می‌کند؛ (۲) سطوح بیلی روبین غیرکونژوگه، هاپتوگلوبین، و لاکتات دهیدروژناز پلاسما، که در کم‌خونی‌های همولیتیک غیرطبیعی هستند؛ (۳) غلظت‌های فولات و ویتامین B₁₂ سرم و گویچه‌های سرخ، که در کم‌خونی‌های مگالوبلاستیک پایین می‌باشند؛ (۴) الکتروفورز هموگلوبین، که برای شناسایی هموگلوبین‌های غیرطبیعی استفاده می‌گردد؛ و (۵) تست کومبس، که برای شناسایی آنتی‌بادی‌ها یا کمپلمان روی گویچه‌های سرخ در موارد مشکوک کم‌خونی ایمونوهمولیتیک استفاده می‌شود. در کم‌خونی‌های منفرد، آزمایشات بر روی خون محیطی انجام می‌شود که معمولاً برای تعیین علت کافی است. برعکس، زمانی که کم‌خونی همراه ترومبوسیتوپنی و یا گرانولوسیتوپنی رخ می‌دهد، بسیار محتمل‌تر است که با آپلازی یا ارتشاح مغز استخوان همراه باشد. در چنین مواردی، بررسی مغز استخوان معمولاً الزامی است.

همان طور که بعداً بحث می‌شود، نتایج بالینی کم‌خونی به شدت، سرعت ایجاد و سازوکار مسبب آن بستگی دارد. در صورتی که کم‌خونی به آهستگی ایجاد شود، سازگاری ایجاد شده و کاهش ظرفیت حمل O₂ تا حدودی از طریق افزایش حجم پلاسما، برون‌ده قلبی، سرعت تنفس و سطح ۲ و ۳ - دی‌فسفوگلیسرات موجود در گویچه سرخ - که واسطه مسیر گلیکولیتیک است و رهاشدن O₂ از هموگلوبین را افزایش می‌دهد - جبران می‌شود. این تغییرات به مقدار زیادی اثرات کم‌خونی خفیف تا متوسط را در افرادی که از سایر جهات سالمند، کاهش می‌دهد ولی در صورتی که اختلال عملکرد ریوی یا قلبی وجود داشته باشد، اثر کمتری خواهد داشت. رنگ‌پریدگی، خستگی و ضعف در تمام کم‌خونی‌ها شایع هستند. کم‌خونی‌های ناشی از تخریب زودرس گویچه‌های سرخ (کم‌خونی‌های همولیتیک) با هیپرلی روبینی، یرقان و سنگ صفراوی رنگدانه‌دار همراه هستند که همگی به افزایش در بازگردش هموگلوبین مربوط می‌باشند. کم‌خونی‌های ناشی از خونسازی غیرموثر (مرگ زودرس پیش‌سازهای اریتروئید در مغز استخوان) باعث افزایش نامتناسب جذب آهن از روده می‌شوند، که می‌تواند منجر به اضافه‌بار آهن (هموکروماتوز ثانویه) شده و به اعضای درون‌ریز و قلب آسیب برساند. در صورت عدم درمان، کم‌خونی‌های شدید مادرزادی مثل بتا - تالاسمی ماژور، باعث تأخیر رشد، ناهنجاری‌های اسکلتی و کاشکسی می‌گردند.

جدول ۱-۱. طبقه‌بندی کم‌خونی براساس سازوکار زمینه‌ای آن

از دست دادن خون

حاد؛ ضربه

مزمن؛ ضایعات مجاری گوارشی، اختلالات زنانگی

افزایش تخریب (کم‌خونی‌های همولیتیک)

ناهنجاری‌های درون‌زاد (داخل گویچه‌ای)

ارثی

اختلالات غشایی

پروتئین‌های اسکلتی غشاء: اسفروسیتوز، الیتوسیتوز

لیپیدهای غشاء: آبتالیپوپروتئینی

نقایص آنزیمی

آنزیم‌های شانت هگزوز منوفسفات: گلوکز ۶ - فسفات

دهیدروژناز، گلاتاتین سنتتاز

آنزیم‌های گلیکولیتیک: پیرووات کیناز، هگزوکیناز

اختلالات ساخت هموگلوبین

سنتز گلوبین دارای ساختمان غیرطبیعی (هموگلوبینوپاتی‌ها):

کم‌خونی سلول داسی، هموگلوبین‌های ناپایدار

نقایص ساخت گلوبین: سندرم‌های تالاسمی

اکسابی

نقایص غشایی: هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه

ناهنجاری‌های برون‌زاد (خارج گویچه‌ای)

با واسطه آنتی‌بادی

ایزوهمگلوتنین: واکنش‌های انتقال خون، هیدروپس ایمنی

(بیماری Rh نوزادان)

اتوآنتی‌بادی‌ها: نهان‌زاد (اولیه)، با واسطه دارو، لوپوس اریتماتوی

سیستمیک

ضربات مکانیکی وارد بر گویچه‌های سرخ

کم‌خونی‌های همولیتیک میکروآنژیوپاتیک: پورپورای

ترومبوسیتوپنیک ترومبوتیک، انعقاد منتشر داخل عروقی

نقص دریچه‌های قلب

عفونت‌ها: مالاریا

اختلال تولید گویچه‌های سرخ

اختلال تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی: کم‌خونی آپلاستیک، آپلازی

خالص گویچه سرخ

اختلال تکثیر و بلوغ اریتروبلاست‌ها

ساخت ناقص DNA: کمبود یا اختلال در استفاده از ویتامین B₁₂ و اسید

فولیک (کم‌خونی‌های مگالوبلاستیک)

کم‌خونی ناشی از نارسایی کلیه (کمبود اریتروپویتین)

کم‌خونی ناشی از بیماری مزمن (تجزیه آهن، کمبود نسبی اریتروپویتین)

کم‌خونی ناشی از اختلالات غدد درون‌ریز

ساخت ناقص هموگلوبین

ساخت ناقص هم: کمبود آهن، کم‌خونی‌های سیدروبلاستیک

ساخت ناقص گلوبین: تالاسمی‌ها

جایگزینی مغز استخوان: نئوپلاسم‌های هماتوپتیک اولیه (لوسمی

حاد، سندرم‌های میلودیس پلاستیک)

ارتشاح مغز استخوان (کم‌خونی میلوپتیک): نئوپلاسم‌های

متاستاتیک، بیماری گرانولوماتوز

جدول ۱۱-۲. دامنه مرجع گویچه‌های سرخ در بالغین*

زن	مرد	واحد	
۱۱/۹-۱۵/۰	۱۳/۲-۱۶/۷	g/dL	هموگلوبین (Hb)
۳۵-۴۴	۳۸-۴۸	%	هماتوکریت (Hct)
۳/۸-۵/۰	۴/۲-۵/۶	$\times 10^6/\mu L$	شمارش گویچه‌های سرخ
۰/۵-۱/۵	۰/۵-۱/۵	%	شمارش رتیکولوسیت
۸۱-۹۷	۸۱-۹۷	fL	میانگین حجم سلول (MCV)
۲۸-۳۴	۲۸-۳۴	pg	میانگین هموگلوبین سلول (MCH)
۳۳-۳۵	۳۳-۳۵	g/dL	میانگین غلظت Hb سلول (MCHC)
	۱۱/۵-۱۴/۵		گستره توزیع RBC (RDW)

* دامنه‌های مرجع بین آزمایشگاه‌های مختلف بسیار متفاوت است. دامنه مرجع هر آزمایشگاه باید در جریان تفسیر نتایج آن آزمایشگاه مورد استفاده قرار گیرد.

۲ تا ۳ روز به حداکثر خود خواهد رسید؛ تنها در آن زمان شدت از دست‌رفتن گویچه‌های سرخ مشخص خواهد شد. کم‌خونی نورموسیتیک و نرموکروم خواهد بود. بهبودی با افزایش سطح اریتروپویتین که باعث تحریک افزایش تولید گویچه‌های سرخ و رتیکولوسیتوز در طی یک دوره ۵ تا ۷ روزه می‌شود، انجام می‌گیرد.

به دنبال از دست‌دادن مزمن خون، ذخایر آهن به تدریج تخلیه می‌شوند. آهن جهت ساخت هموگلوبین و خون‌سازی ضروری است و کمبود آن باعث کم‌خونی مزمن به واسطه کاهش تولید می‌گردد. کم‌خونی ناشی از کمبود آهن در سایر شرایط بالینی نیز رخ می‌دهد و بعداً در این فصل به همراه سایر کم‌خونی‌های ناشی از کاهش خونسازی بحث می‌شود.

کم‌خونی‌های همولیتیک

گویچه‌های سرخ طبیعی طول عمر حدود ۱۲۰ روز دارند. کم‌خونی به واسطه تخریب تسریع شده گویچه‌های سرخ، کم‌خونی همولیتیک نامیده می‌شود. تخریب می‌تواند هم به دلیل نقایص داخلی گویچه‌های سرخ (داخل گویچه‌ای) که معمولاً ارثی هستند، و هم به دلیل عوامل خارجی (خارج گویچه‌ای)، که معمولاً اکتسابی هستند، باشد. مثال‌های هر نوع کم‌خونی همولیتیک در جدول ۱-۱۱ فهرست شده است.

مشخصات تمام کم‌خونی‌های همولیتیک بدون عارضه عبارتند از (۱) کاهش طول عمر گویچه سرخ، (۲) افزایش جبرانی خونسازی و (۳) احتباس محصولات ناشی از تخریب گویچه سرخ در بدن (از جمله آهن). از آنجا که آهن بازیافت شده و به راحتی مورد استفاده مجدد قرار می‌گیرد، بازسازی گویچه‌های

خلاصه

پاتولوژی کم‌خونی

علل

- از دست‌دادن خون (خونریزی)
- افزایش تخریب گویچه‌های سرخ (همولیز)
- کاهش تولید گویچه‌های سرخ

ریخت‌شناسی

- میکروسیتیک (کمبود آهن، تالاسمی)
- ماکروسیتیک (کمبود فولات و B12)
- نورموسیتیک ولی دارای شکل غیرطبیعی (اسفروسیتوز ارثی، بیماری سلول داسی شکل)

تظاهرات بالینی

- حاد: تنگی نفس، نارسایی اعضا، شوک
- مزمن:

- رنگ‌پریدگی، خستگی، سستی
- همراه با همولیز: یرقان و سنگ صفراوی
- همراه با خون‌سازی غیرمؤثر: اضافه‌بار آهن، نارسایی قلب و غدد درون‌ریز.
- اگر شدید و مادرزادی باشد: تأخیر رشد، بدشکلی‌های استخوانی به دلیل هیپرپلازی واکنشی مغز استخوان

کم‌خونی به واسطه از دست‌دادن خون: خونریزی

با از دست‌دادن حاد بیش از ۲۰٪ حجم خون، شوک هیپوولمیک زودتر از کم‌خونی حیات بیمار را تهدید خواهد کرد. در صورت زنده ماندن بیمار، بلافاصله رقیق شدن خون آغاز شده و در طی

ما در اینجا بعضی از کم‌خونی‌های همولیتیک شایع را توضیح می‌دهیم.

اسفروسیتوز ارثی

این اختلال از نقص ارثی (درونی) در غشاء گویچه سرخ ناشی می‌شود که باعث کروی شدن سلول، کم شدن قدرت تغییر شکل آن و مستعد شدن آن به گیرافتادن و تخریب در طحال می‌گردد. اسفروسیتوز ارثی معمولاً به عنوان یک صفت اتوزومی غالب منتقل می‌شود. شکل اتوزوم مغلوب و شدیدتر بیماری تعداد کمی از بیماران را مبتلا می‌کند.

پاتوزن

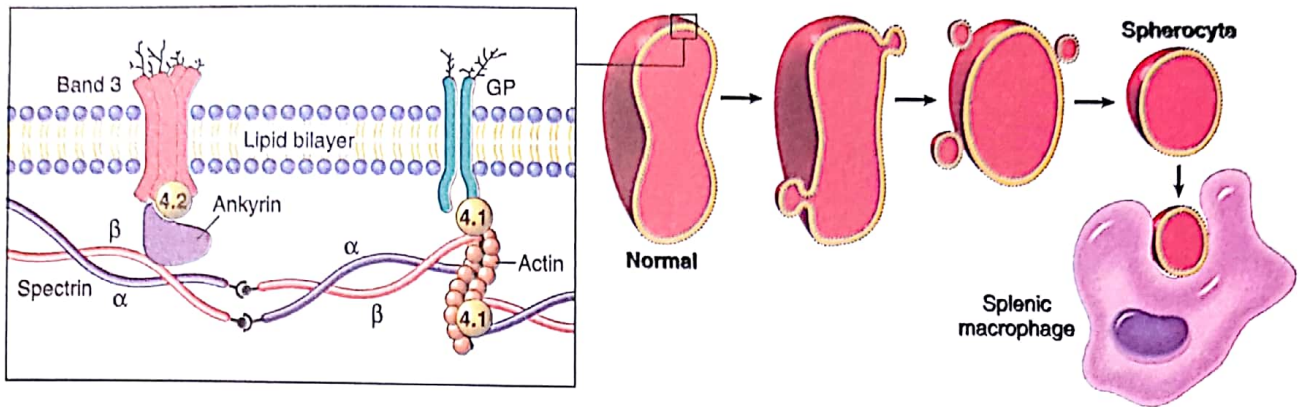
اسفروسیتوز ارثی به علت ناهنجاری در اسکلت غشایی ایجاد می‌شود که متشکل از شبکه‌ای از پروتئین‌هایی است که زیر دو لایه لیپیدی گویچه سرخ قرار گرفته‌اند (شکل ۱-۱۱). پروتئین اصلی اسکلت غشایی، اسپکتین است، یک هتروداایمر بلند و انعطاف‌پذیر که در یک سمت به خود و در سر دیگر به فیلامان‌های کوتاه اکتین وصل می‌شود. این اتصالات شبکه‌ای دوبعدی ایجاد کرده که از طریق انکیرین و باند ۴/۲ به پروتئین غشای درونی به نام باند ۳ و از طریق باند ۴/۱ به گلیکوفورین غشای پوشاننده متصل شده است. جهش‌های اسفروسیتوز ارثی بیشتر آنکیرین، باند ۳ و اسپکتین را درگیر می‌کنند ولی جهش در سایر اجزاء اسکلت نیز روی می‌دهد. ویژگی مشترک جهش‌های پاتوزن این است که آنها باعث تضعیف تعاملات عمودی بین اسکلت غشایی و پروتئین‌های داخلی غشا می‌شوند. این نقص ثبات غشاء گویچه‌های سرخ را کاهش داده، و در نتیجه باعث ریزش و زیکول‌هایی از غشا به درون گردش خون می‌شود. در این فرآیند سیتوپلاسم اندکی از دست رفته و در نتیجه، نسبت سطح به حجم به طور پیش‌رونده‌ای در طول زمان تا وقتی که سلول‌ها کروی شوند کاهش می‌یابد (شکل ۱-۱۱).

طحال نقش مهمی در تخریب اسفروسیت‌ها ایفا می‌کند. گویچه‌های سرخ برای خروج از طناب‌های طحالی باید درجات شدید تغییر شکل را تحمل نمایند. دیسکی شکل بودن گویچه‌های سرخ طبیعی امکان تغییر قابل توجه شکل سلول را فراهم می‌آورد. برعکس، اسفروسیت‌ها قابلیت تغییر شکل محدودی داشته و درون طناب‌های طحالی گیر افتاده و توسط ماکروفاژهای فراوان موجود، تخریب می‌شوند. نقش مهم طحال با اثرات سودمند اسپلنکتومی مشخص

سرخ معمولاً همگام با همولیز پیش می‌رود. در نتیجه، کم‌خونی‌های همولیتیک همراه با هیپرپلازی اریتروئید در مغز استخوان و افزایش تعداد رتیکولوسیت‌ها در خون محیطی می‌باشند. در کم‌خونی‌های همولیتیک شدید، خون‌سازی خارج از مغز استخوان ممکن است در کبد، طحال و گره‌های لنفاوی انجام شود.

تخریب گویچه‌های سرخ می‌تواند درون عروق (همولیز داخل عروقی) یا درون ماکروفاژهای بافتی (همولیز خارج عروقی) روی دهد. همولیز داخل عروقی می‌تواند ناشی از نیروهای مکانیکی (مثل جریان گردابی ناشی از دریچه قلبی معیوب) یا عوامل بیوشیمیایی یا فیزیکی که باعث آسیب غشاء گویچه سرخ می‌شوند (مثل تثبیت کمپلمان، مواجهه با سم کلستریدیایی یا گرما) باشد. صرف‌نظر از علت، همولیز داخل عروقی باعث هموگلوبینمی، هموگلوبینوری و هموسیدرینوری می‌گردد. تبدیل هم به بیلی‌روبین می‌تواند باعث هیپر بیلی‌روبینمی غیرکونژوگه و یرقان شود. همولیز شدید داخل عروقی گاهی اوقات باعث نکرور توبولی حاد می‌گردد (فصل ۱۳). هاپتوگلوبین، یک پروتئین موجود در گردش خون که به هموگلوبین متصل شده و باعث پاکسازی هموگلوبین آزاد می‌گردد، به طور کامل از پلاسما تخلیه شده، و پلاسما معمولاً شامل سطوح بالای لاکتات دهیدروژناز (LDH) به عنوان پیامد آزاد شدن از گویچه‌های سرخ همولیز شده می‌باشد.

همولیز خارج عروقی، روش شایع‌تر تخریب گویچه سرخ، بیشتر در طحال و کبد رخ می‌دهد. این اندام‌ها دارای تعداد زیادی ماکروفاژ بوده که سلول‌های اصلی مسئول برداشت گویچه‌های سرخ آسیب دیده یا آنهایی که هدف پاسخ ایمنی قرار گرفته‌اند از گردش خون می‌باشند. برای عبور موفق گویچه‌های سرخ از سینوزوئیدهای طحالی تغییر شکل زیادی لازم است و به همین دلیل هرگونه کاهش قابلیت تغییر شکل گویچه‌های سرخ باعث دشوار شدن عبور آنها و در نتیجه به دام افتادن آنها در طحال و بیگانه‌خواری می‌گردد. همان طور که بعداً در این فصل بحث می‌شود، کاهش قابلیت تغییر شکل یکی از علل مهم تخریب گویچه‌های سرخ در انواع کم‌خونی‌های همولیتیک می‌باشد. همولیز خارج عروقی با هموگلوبینمی و هموگلوبینوری همراه نیست، ولی اغلب یرقان و در صورت طولانی شدن، سنگ‌های صفراوی غنی از بیلی‌روبین ایجاد می‌شود (سنگ‌های رنگدانه‌دار) هاپتوگلوبین کاهش یافته است، زیرا مقداری هموگلوبین از ماکروفاژهای پلاسما می‌گریزد، و سطح LDH نیز افزایش یافته است. در بیشتر انواع همولیز خارج عروقی مزمن هیپرپلازی واکنشی فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای و در نتیجه اسپلنومگالی دیده می‌شود.



شکل ۱۱-۱. بیماری‌زایی اسفروسیتوز ارثی. سمت چپ: قرارگیری طبیعی پروتئین‌های اسکلتی اصلی غشای گویچه سرخ. جهش در α - اسپکترین، β اسپکترین، انکیرین، باند ۴/۲ و باند ۳ که باعث تضعیف ارتباط اسکلت غشایی با غشای پلاسمایی رویی آن شده و منجر به رها شدن وزیکول‌های غشایی از گویچه‌های سرخ و تبدیل آنها به اسفروسیت می‌شود (شکل راست). اسفروسیت‌های بدون قابلیت تغییر شکل درون طناب‌های طحالی گیر افتاده و توسط ماکروفاژها فاگوسیت می‌شوند. GP: گلیکوفورین.

کم‌خونی تحت بالینی تا کم‌خونی شدید است ولی به طور شایع‌تر شدت متوسطی دارد. گویچه‌های سرخ در اسفروسیتوز ارثی به دلیل شکل کروی خود، به دنبال قرارگرفتن در محلول‌های نمکی هیپوتون، شکنندگی اسمزی بالایی داشته و این خصوصیت در تشخیص آنها مفید است.

سیر بالینی آنها اغلب پایدار بوده ولی ممکن است دچار بحران‌های آپلاستیک شوند. شدیدترین بحران‌ها به دنبال عفونت با پاروویروس B19، که باعث عفونت و تخریب اریترو بلاست‌های مغز استخوان می‌شود، روی می‌دهند. از آنجا که گویچه‌های سرخ در اسفروسیتوز ارثی طول عمر کوتاه‌تری دارند، فقدان خونسازی حتی برای چند روز باعث تشدید سریع کم‌خونی می‌گردد. این دوره‌ها خودبخود محدود شده ولی بعضی بیماران در طول دوره آپلازی گویچه سرخ، نیازمند انتقال خون می‌باشند.

هیچ‌گونه درمان اختصاصی برای اسفروسیتوز ارثی وجود ندارد. در موارد علامت‌دار، برداشتن طحال سودمند است، زیرا جایگاه اصلی تخریب گویچه‌های سرخ حذف می‌شود. فواید برداشتن طحال باید در برابر خطرات افزایش استعداد ابتلا به عفونت مخصوصاً در بچه‌ها در نظر گرفته شود. اسپلنکتومی نسبی ارجح است، زیرا این مشی ممکن است باعث بهبودی خونی شود در حالی که حفاظت علیه سپسیس حفظ شده است.

کم‌خونی سلول داسی شکل

هموگلوبینوپاتی‌ها گروهی از اختلالات ارثی ناشی از جهش‌هایی ارثی منجر به ایجاد هموگلوبین‌های دارای ساختمان غیرطبیعی

می‌شود. در صورت اسپلنکتومی با وجود باقی‌ماندن نقایص گویچه سرخ و اسفروسیت‌ها، کم‌خونی اصلاح می‌شود.

ریخت‌شناسی

در گستره خون، اسفروسیت‌ها قرمز تیره و فاقد رنگ‌پریدگی مرکزی می‌باشند (شکل ۲-۱۱). تخریب زیاد گویچه‌های سرخ و ایجاد کم‌خونی باعث هیپرپلازی جبرانی پیش‌سازهای گویچه‌های سرخ در مغز استخوان و افزایش تولید آنها می‌شود که با رتیکولوسیتوز مشخص می‌گردد. اسپلنومگالی در اسفروسیتوز ارثی شایع‌تر و بارزتر از سایر اشکال کم‌خونی همولیتیک می‌باشد. وزن طحال معمولاً بین ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ گرم می‌باشد. بزرگ شدن طحال به دلیل احتقان قابل توجه طناب‌های طحالی و افزایش تعداد ماکروفاژهای تک‌هسته‌ای است. گویچه‌های سرخ فاگوسیتوز شده درون ماکروفاژهای موجود در سینوزوئیدها و مخصوصاً داخل طناب‌ها دیده می‌شوند. در موارد طول کشیده، هموسیدروز سیستمیک قابل توجه وجود دارد. خصوصیات عمومی دیگر کم‌خونی‌های همولیتیک نیز وجود دارند، شامل سنگ‌های صفراوی که در ۴۰-۵۰٪ مبتلایان به اسفروسیتوز ارثی دیده می‌شود.

خصوصیات بالینی

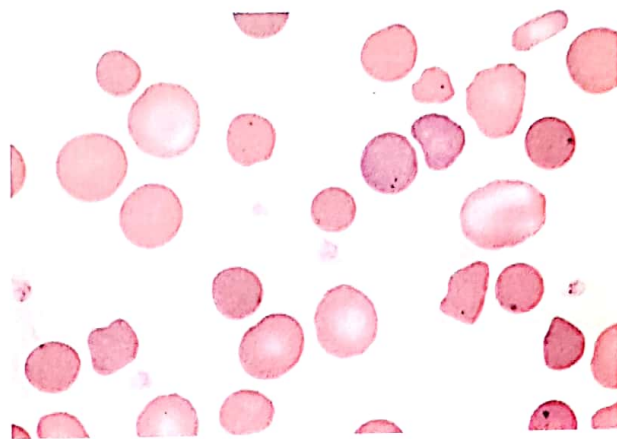
ویژگی‌های بالینی شاخص کم‌خونی، اسپلنومگالی و یرقان هستند. شدت کم‌خونی بسیار متغیر است و دارای دامنه‌ای از

اتصالات بین مولکولی که درگیرکننده والین غیرطبیعی در موقعیت ۶ هستند، پلیمریزه می‌شوند. این پلیمرها باعث تغییر شکل گویچه سرخ و ایجاد شکل هلالی دراز یا داسی‌شکل می‌گردند (شکل ۳-۱۱). به دنبال اکسیژن‌گیری مجدد، تغییر شکل داسی گویچه‌های سرخ برگشت‌پذیر خواهد بود. البته به دنبال هر دوره داسی‌شدن، غشا آسیب دیده و کلسیم در سلول تجمع یافته که منجر به از دست رفتن پتاسیم و آب گشته و به اسکلت غشایی نیز آسیب می‌رساند. به مرور زمان، این آسیب انباشته شده، سلول‌های داسی غیرقابل برگشت ایجاد می‌کند، که به سرعت همولیز می‌شوند.

عوامل بسیاری باعث داسی‌شدن گویچه‌های سرخ در داخل بدن می‌شوند. سه مورد از مهم‌ترین آنها عبارتند از:

● **حضور هموگلوبین‌های دیگر غیر از HbS.** در افراد هتروزیگوت حدود ۴۰٪ هموگلوبین از نوع HbS و باقی از نوع HbA بوده که فقط به صورت ضعیف با HbS داکسیژنه واکنش می‌دهد. به علت اینکه حضور HbA سرعت پلیمریزه شدن را بسیار کند کرده، RBCهای افراد هتروزیگوت تمایل کمی برای داسی‌شدن در داخل بدن دارند. این افراد دارای **صفت سلول داسی** می‌باشند. HbC، یک بتا - گلوبین جهش یافته دیگر، دارای قسمت لیزین به جای گلوتامیک اسید طبیعی در موقعیت ۶ می‌باشد. میزان موارد حامل HbC در سیاهپوستان آمریکایی حدود ۲/۳٪ است؛ و در نتیجه حدود ۱ مورد از هر ۱۲۵۰ نوزاد، هتروزیگوت دوگانه برای HbC و HbS هستند. از آنجایی که HbC در مقایسه با HbA تمایل بیشتری برای جمع‌شدن با HbS داشته، افرادی که HbS و HbC را با هم دارند. اختلال داسی‌شکل علامت‌دار خواهند داشت که **بیماری HbSC** نامیده می‌شود. HbF واکنش ضعیف‌تری با HbS می‌دهد و در نتیجه نوزادان مبتلا به کم‌خونی سلول داسی تا حدود ۵-۶ ماهگی که مقدار HbF به سطح بالغین می‌رسد علامت‌دار نمی‌شوند.

● **غلظت داخل سلولی HbS.** پلیمریزاسیون HbS داکسیژنه به مقدار زیادی وابسته به غلظت است. بنابراین، دهیدراتاسیون گویچه سرخ که باعث افزایش غلظت Hb می‌گردد، داسی‌شدن را تسهیل می‌کند. برعکس، حضور همزمان α تالاسمی (بعداً بحث می‌شود) از غلظت Hb در نتیجه شدت داسی‌شدن می‌کاهد. علت عدم داسی‌شدن گویچه سرخ در هتروزیگوت‌هایی که صفت سلول داسی را به ارث برده‌اند نیز غلظت نسبتاً پایین HbS می‌باشد.



شکل ۲-۱۱. اسفروسیتوز ارثی (گستره خون محیطی). به آنیزوسیتوز و اسفروسیت‌های متعدد و هیپرکروم توجه کنید. اجسام Howell-Jolly (بقایای هسته‌ای کوچک) نیز درون RBCهای این بیمار بدون طحال دیده می‌شوند.

هستند. از بین کم‌خونی داسی شکل، سردسته (و شایع‌ترین) نوع هموگلوبینوپاتی‌ها به دلیل جهش در ژن زنجیره بتا - گلوبین رخ می‌دهد که هموگلوبین داسی‌شکل (HbS) ایجاد می‌کند. سایر هموگلوبینوپاتی‌ها نامعمول بوده و خارج از حوصله این بحث می‌باشند.

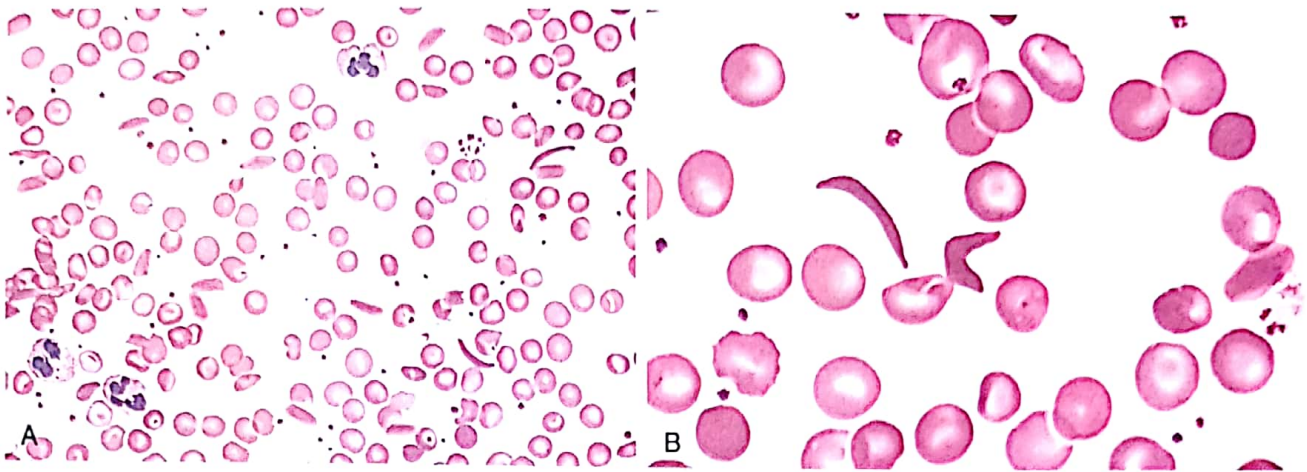
هموگلوبین‌های طبیعی تترامرهای متشکل از دو جفت زنجیره مشابه هستند. به طور متوسط، گویچه سرخ طبیعی بالغین حاوی ۹۶٪ HbA ($\alpha_2\beta_2$)، ۳٪ HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) و ۱٪ Hb جنینی ($\alpha_2\gamma_2$) می‌باشد. جایگزینی والین به جای اسید گلوتامیک در اسید آمینه جایگاه ششم زنجیره بتا باعث ایجاد HbS می‌شود. در افراد هموزیگوت، تمام HbA توسط HbS جایگزین می‌شود، در حالی که در هتروزیگوت‌ها فقط حدود نیمی از آن جایگزین می‌شود.

بروز

کم‌خونی داسی‌شکل شایع‌ترین کم‌خونی همولیتیک خانوادگی در جهان است. در مناطقی از آفریقا که مالاریا بومی است، شیوع این ژن به ۳۰٪ می‌رسد، علت این امر، اثر محافظتی کوچک ولی قابل توجه HbS در برابر مالاریای ناشی از پلاسمودیوم فالسیپاروم می‌باشد. در ایالات متحده، حدود ۸٪ سیاهپوستان برای HbS هتروزیگوت هستند، و حدود ۱ از هر ۶۰۰ نفر کم‌خونی داسی‌شکل دارند.

پاتوژنز

مولکول‌های HbS به دنبال از دست دادن اکسیژن به وسیله



شکل ۳-۱۱. گستره خون محیطی بیمار مبتلا به کم‌خونی سلول داسی. (A) بزرگنمایی پایین، سلول‌های داسی، آنیزوسیتوز، پوئیکلوسیتوز و سلول‌های هدف را نشان می‌دهد. (B) بزرگنمایی بالاتر یک سلول داسی برگشت‌ناپذیر را در مرکز تصویر نشان می‌دهد.

عمر طبیعی). ثانیاً، داسی‌شدن RBCها باعث انسداد گسترده عروق ریز، که ایجاد آسیب بافتی ایسکمیک و بحران‌های دردناک می‌کند، می‌گردد. انسداد عروق با تعداد سلول‌هایی که به صورت برگشت‌ناپذیر داسی شده‌اند بستگی ندارد و بنابراین به نظر می‌رسد ناشی از عوامل دیگری مثل عفونت، التهاب، دهیدراتاسیون و اسیدوز باشد که باعث القاء برگشت‌ناپذیر داسی‌شدن گویچه‌های سرخ می‌گردند.

ریخت‌شناسی

تغییرات تشریحی در کم‌خونی سلول داسی از (۱) کم‌خونی همولیزی مزمن و شدید، (۲) افزایش تجزیه هم که به بیلی‌روبین تبدیل می‌شود و (۳) انسداد عروق ریز که باعث ایسکمی و انفارکتوس بافت‌ها می‌گردد، ناشی می‌شود. در گستره خون محیطی، گویچه‌های سرخ داسی دائمی با اشکال قایقی، دوکی و کشیده دیده می‌شوند (شکل ۳-۱۱). هم کم‌خونی و هم استاز عروقی باعث تغییرات چربی ناشی از هیپوکسی در قلب، کبد و لوله‌های کلیوی می‌گردد. هیپرپلازی جبرانی پیش‌سازهای اریتروئید در مغز استخوان وجود دارد. تکثیر سلولی در مغز استخوان اغلب باعث جذب استخوان و تولید استخوان جدید ثانویه و در نتیجه برجستگی استخوان‌های گونه و تغییرات مجموعه‌ای می‌شود که در نمای رادیوگرافی نمای شبیه "آرایش سر سربازان" ایجاد می‌کند. خون‌سازی خارج از مغز استخوان ممکن است در طحال و کبد مشاهده شود.

در اطفال، اسپلنومگالی متوسط (وزن طحال تا ۵۰۰ گرم) ناشی از احتقان پولپ قرمز مملو از گویچه‌های سرخ

● مدت زمان عبور گویچه‌های سرخ از میان عروق ریز. مدت زمان عبور طبیعی RBCها از مویرگ‌ها برای پلی‌مریزه‌شدن قابل توجه HbS داکسیژنه بسیار کوتاه است. به همین دلیل، داسی‌شدن در بستر عروق کوچک محدود به مناطقی از بدن است که جریان خون آهسته‌ای دارند. این وضعیت به صورت طبیعی در طحال و مغز استخوان دیده می‌شود، دو بافتی که بیشتر تحت تأثیر بیماری سلول داسی قرار می‌گیرند. داسی‌شدن می‌تواند در سایر بسترهای میکروواسکولار نیز توسط عوامل اکتسابی که باعث تأخیر عبور گویچه‌های سرخ می‌شوند، اتفاق بیفتد. همان‌طور که قبلاً توضیح داده شد، التهاب به وسیله افزایش چسبندگی لکوسیت‌ها و گویچه‌های سرخ به اندوتلیوم و القای خروج مایع از بین رگ‌های دارای نشت، باعث کاهش سرعت جریان خون می‌شود. علاوه بر این، RBCهای داسی در مقایسه با RBCهای طبیعی تمایل بیشتری برای اتصال به سلول‌های اندوتلیوم داشته که دلیل آن آسیب غشایی ناشی از حملات مکرر داسی‌شدن است که آنها را چسبنده می‌کند. به نظر می‌رسد این عوامل زمان عبور گویچه‌های سرخ داسی را طولانی کرده، باعث افزایش احتمال داسی‌شدن قابل توجه بالینی گردند.

دو نتیجه اصلی از داسی‌شدن گویچه‌های سرخ ایجاد می‌شود (شکل ۴-۱۱): اولاً، دوره‌های مکرر داسی‌شدن باعث آسیب غشا و دهیدراتاسیون RBC شده، کم‌خونی همولیتیک مزمن ایجاد می‌کند. متوسط طول عمر RBCها در کم‌خونی سلول داسی فقط ۲۰ روز است (یک ششم طول

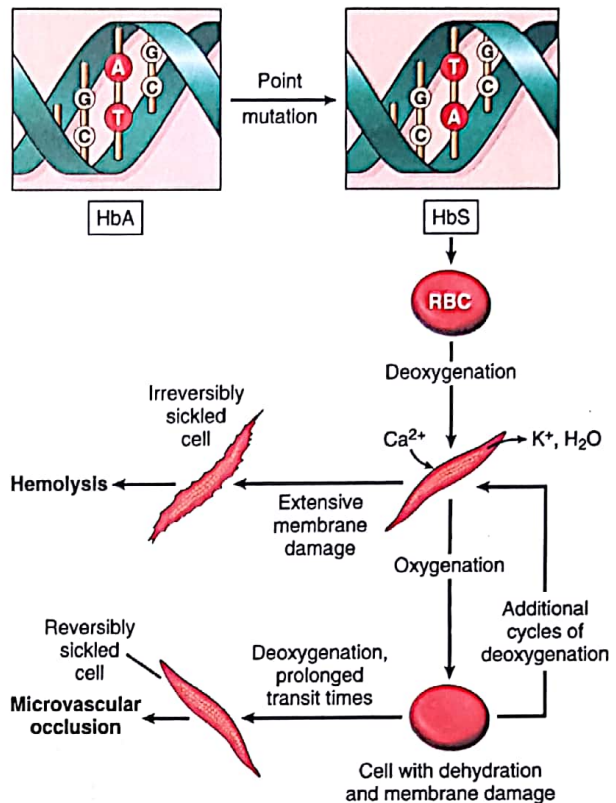
بیماران، ۱۸ تا ۳۰ درصد است (مقدار طبیعی آن ۳۶-۴۸٪ است). همولیز مزمن با هیپر بیلی روبینمی و رتیکولوسیتوز جبرانی همراه است. این فرآیند از زمان آغاز، سیری بدون بهبودی خواهد داشت که گاهی اوقات بحران های ناگهانی نیز در این میان روی می دهد. جدی ترین آنها بحران های انسداد عروق یا درد است. انسداد عروق در این دوره ها می تواند هر جایی را مبتلا نماید ولی در مغز استخوان، جایی که اغلب به سمت انفارکتوس پیشرفت می کند، بسیار شایع است.

یک عارضه ترسناک این بیماری سندرم حاد قفسه سینه است، که به وسیله عفونت های ریوی یا آمبولی چربی از مغز استخوان انفارکتی ایجاد می گردد. جریان خون در ریه ملتهب و ایسکمیک کند و «شبه طحال» شده، منجر به داسی شدن درون بستر ریوی هیپوکسیک می گردد. این امر، اختلال زمینه ای عملکرد ریه را تشدید کرده و چرخه معیوبی از بدتر شدن وضعیت ریوی و هیپوکسی سیستمیک، داسی شدن و انسداد عروق ایجاد می نماید. عارضه مهم دیگر، سکته مغزی است، که گاهی به همراه سندرم قفسه سینه حاد روی می دهد. گرچه هر عضوی می تواند در جریان بیماری دچار آسیب ایسکمیک گردد، ولی سندرم قفسه سینه حاد و سکته مغزی دو علت اصلی مرگ ناشی از ایسکمی می باشند.

یک واقعه حاد دیگر، بحران آپلاستیک^(۱) است که به علت کاهش ناگهانی خونسازی می باشد. همانند اسفروسیتوز ارثی، این حالت معمولاً توسط عفونت اریتروبلاست ها توسط پاروویروس B19 ایجاد می شود و با وجود شدت، خودبخود محدود می گردد.

علاوه بر این بحران ها، مبتلایان به بیماری سلول داسی مستعد عفونت هستند. اطفال و بالغین مبتلا به این بیماری به صورت عملکردی فاقد طحال بوده و در نتیجه مستعد عفونت با باکتری های کپسول دار مثل پنوموکوک می باشند. در بزرگسالان علت "کم شدن فعالیت طحال"، انفارکت خودبخود آن است. در دوران کودکی، بزرگی طحال و احتقان ناشی از گیرافتادن گویچه های سرخ داسی با به دام انداختن و کشتن باکتری ها تداخل نموده؛ در نتیجه حتی کودکان دارای طحال بزرگ نیز در خطر سپتی سمی کشنده می باشند. بیماران مبتلا به بیماری داسی شکل مستعد استئومیلیت ناشی از سالمونلا می باشند که احتمالاً تا حدودی به علت نقایص اکتسابی ناشناخته در عملکرد کمپلمان است.

در بیماری سلول داسی هموزیگوت، گویچه های سرخ داسی شکل غیر قابل برگشت در گستره های متداول خون



شکل ۴-۱۱. پاتوفیزیولوژی کم خونی سلول داسی.

داسی دیده می شود. البته ایستایی مزمن گویچه های سرخ در طحال باعث آسیب هیپوکسیک و انفارکت شده، که به مرور زمان طحال را به یک بافت فیبروی بدون عملکرد تبدیل می کند. این فرآیند که طحال برداری خودبخودی نامیده می شود در بزرگسالی تکمیل می گردد.

احتقان عروقی، ترومبوز و انفارکتوس می تواند هر عضوی از قبیل استخوان، کبد، کلیه، شبکه، مغز، ریه و پوست را مبتلا نماید. مغز استخوان به دلیل جریان خون نسبتاً آهسته و سرعت متابولیسم بالای آن بسیار مستعد ایسکمی می باشد. نعوظ ممتد آلت مشکل معمول دیگری است که می تواند باعث فیبروز آلت تناسلی و اختلال نعوظ گردد. همانند سایر کم خونی های همولیزی، هموسیدروز و سنگ های صفراوی شایع می باشند.

سیر بالینی

بیماری سلول داسی هموزیگوت معمولاً تا شش ماهگی که تبدیل HbF به HbS کامل می شود، بدون علامت است. کم خونی متوسط تا شدید بوده؛ مقدار هماتوکریت در بیشتر

1- aplastic crisis

و دو زنجیره β است. زنجیره‌های α توسط دو ژن آلفا - گلوبین کد می‌شوند که بر روی هر یک از کروموزوم‌های ۱۱ مستقر شده‌اند. ولی زنجیره‌های بتا توسط یک ژن بتا گلوبین منفرد بر روی کروموزوم ۱۶ کد می‌شوند. خصوصیات بالینی براساس ترکیب خاص آل‌های جهش یافته که به بیمار ارث رسیده‌اند بسیار متغیر می‌باشد (جدول ۳-۱۱). این موارد در زیر توضیح داده می‌شوند.

بتا تالاسمی

جهش‌های مربوط به بتا تالاسمی به دو گروه تقسیم می‌شوند: (۱) β^0 که در آن هیچ زنجیره β گلوبینی تولید نمی‌شود و (۲) β^+ که در آن تولید زنجیره β گلوبین کاهش یافته (ولی قابل شناسایی است). تعیین توالی ژن‌های بتا - تالاسمی بیش از ۱۰۰ جهش مختلف مسبب بتا - تالاسمی را نشان داده است که اکثریت این جهش‌ها فقط شامل تغییر یک باز منفرد می‌باشند. افرادی که فقط یک آل غیرطبیعی را به ارث می‌برند، مبتلا به **تالاسمی مینور** (که به عنوان **صفت β - تالاسمی** نیز شناخته می‌شود) هستند، که یا بدون علامت بوده یا دارای علائم مختصری می‌باشند. اغلب افرادی که دو آل β^0 و β^+ را به ارث می‌برند بتا - تالاسمی **ماژور** دارند. گاهی کسانی که دو آل β^+ را به ارث می‌برند، بیماری خفیف‌تری داشته که بتا تالاسمی بینابینی نامیده می‌شود. برعکس آلفا تالاسمی‌ها (بعداً بحث می‌شود) **حذف ژنی در بتا تالاسمی** به ندرت دیده می‌شود (جدول ۳-۱۱).

جهش‌های مسئول بتا تالاسمی ساخت β گلوبین را از روش‌های مختلفی مختل می‌کنند (شکل ۵-۱۱):

- **جهش‌هایی که باعث برش خوردن و اتصال غیرطبیعی RNA می‌گردند شایع‌ترین علت بتا تالاسمی می‌باشند.** بعضی از این جهش‌ها محل‌های برش و اتصال طبیعی RNA را تغییر می‌دهند؛ در نتیجه، هیچ mRNA بالغی تولید نشده و نارسایی کامل تولید β گلوبین و ایجاد β^0 روی می‌دهد. سایر جهش‌ها، محل‌های اتصال جدیدی را در موقعیت‌های غیرطبیعی - مثلاً در اینترون، تولید می‌کنند. از آنجا که جایگاه‌های طبیعی برش دست‌نخورده باقی می‌مانند، برش‌ها و اتصالات طبیعی و غیرطبیعی روی داده و مقداری mRNA بتا گلوبین طبیعی ساخته می‌شود. این آل‌ها β^+ را ایجاد می‌نمایند.
- بعضی جهش‌ها درون منطقه پیش‌برنده رخ می‌دهند و در نتیجه باعث کاهش نسخه‌برداری از ژن β - گلوبین

محیطی یافت می‌شود. در مبتلایان به صفت سلول داسی، داسی‌شدن می‌تواند با تماس سلول‌ها با هیپوکسی قابل توجه در آزمایشگاه، القا شود. تشخیص نهایی با اثبات حضور HbS از طریق الکتروفورز تأیید می‌شود. تشخیص قبل از تولد کم‌خونی سلول داسی می‌تواند با تجزیه و تحلیل DNA جنین که در جریان آمنیوسنتز یا نمونه‌برداری از پرزهای جفتی به دست می‌آید، گذاشته شود.

سیر بالینی بسیار متغیر است. به دلیل بهبود مراقبت‌های حمایتی تعداد بیشتری از بیماران به دوران بزرگسالی رسیده و بچه‌دار می‌شوند. از جمله درمان‌های پیش‌گیرانه مهم، استفاده از پنی‌سیلین جهت پیشگیری از عفونت پنوموکوکی می‌باشد. تقریباً ۵۰٪ بیماران بعد از دهه پنجم زنده می‌مانند. برعکس، صفت سلول داسی به ندرت و فقط در شرایط بسیار شدید مثل فعالیت شدید در ارتفاعات علامت‌دار می‌شود.

درمان اصلی، هیدروکسی اوره - یک مهارکننده «خفیف» ساخت DNA، است. هیدروکسی اوره بحران‌های درد و کم‌خونی را توسط اثرات داخل و خارج گویچه‌ای کاهش می‌دهد، شامل (۱) افزایش سطوح HbF موجود در RBC؛ (۲) اثر ضد التهابی به علت مهار تولید WBC؛ (۳) افزایش اندازه گویچه سرخ، که غلظت متوسط هموگلوبین سلول را کم می‌کند؛ و (۴) متابولیسم آن به NO، که یک گشادکننده قوی عروقی و مهارکننده تجمع پلاکت‌هاست. نتایج دلگرم‌کننده‌ای نیز با پیوند مغز استخوان آلوزن به دست آمده است، که قابلیت ایجاد بهبودی کامل را دارد.

تالاسمی

تالاسمی‌ها اختلالات ارثی ناشی از جهش‌هایی هستند که میزان ساخت زنجیره‌های α یا β - گلوبین را کاهش می‌دهند. در نتیجه کمبود Hb و تغییرات اضافی گویچه سرخ به علت افزایش نسبی سایر زنجیره‌های گلوبین سالم روی می‌دهد. جهش‌هایی که مسبب تالاسمی هستند در بین جمعیت‌های نواحی مدیترانه‌ای، آفریقایی و آسیایی، که مالاریا اندمیک است، شایع می‌باشد. همانند HbS، فرض بر این است که جهش‌های گلوبین همراه تالاسمی علیه مالاریای فالسیپاروم محافظت کننده می‌باشد.

پاتوژنز

مجموعه متنوعی از جهش‌های α گلوبین و β گلوبین زمینه‌ساز تالاسمی می‌باشند، که به صورت اتوزومی غالب به ارث می‌رسند. همان طور که قبلاً توضیح داده شد، هموگلوبین بالغین یا HbA تترامری متشکل از دو زنجیره α

جدول ۱-۳. طبقه بندی بالینی و ژنتیکی تالاسمی ها

سندروم بالینی	ژنوتیپ	ویژگی های بالینی	ژنتیک مولکولی
بتا - تالاسمی ها			
تالاسمی ماژور	بتا تالاسمی هموزیگوت (β^0/β^0 یا β^+/ β^+ و β^0/β^+)	کم خونی شدید، نیاز به انتقال خون منظم	{ جهش های نقطه ای اصلی که منجر به نقص در رونویسی، فرآوری یا ترجمه mRNA بتا گلوبین می شود.
β -تالاسمی اینترمیدیا	متغیر (β^0/β^+ یا β^+/ β^+) و β^0/β^+	آنی شدید، ولی نیاز به انتقال خون منظم ندارد.	{
بتا تالاسمی مینور	بتا تالاسمی هتروزیگوت (β^0/β^+ یا β^+/ β^0)	بدون علامت، با کم خونی خفیف یا بدون کم خونی، ناهنجاری های گویچه سرخ دیده می شود	{
حامل خاموش	$\alpha/\alpha\alpha$	بدون علامت، بدون ناهنجاری گویچه سرخ حذف های ژنی عمده	
آلفا - تالاسمی			
صفت α -تالاسمی	(آسیابی) α/α -/-	بدون علامت، مشابه صفت بتا - تالاسمی	
	(سیاهپوستان آفریقا، آسیایی) α/α -/-		
بیماری HbH	-/-, α -/-	شدید، مشابه، بتا تالاسمی بینایی	
هیدروپس جنینی	-/-, α -/-	درون رحم بدون انتقال خون کشنده است	

دارویی منجر به اضافه بار آهن می شود. افزایش جذب آهن به علت سطح پایین نامتناسب هپسیدین است، که یک تنظیم کننده منفی جذب آهن می باشد (بعداً می بینید).

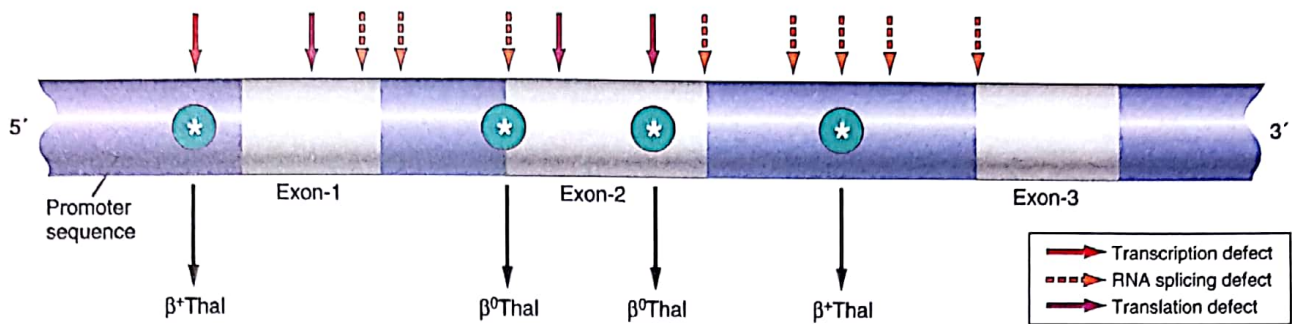
آلفا - تالاسمی

برخلاف بتا - تالاسمی، آلفا - تالاسمی عمدتاً ناشی از حذف در یک یا تعداد بیشتری از ژن های آلفا گلوبین می باشد. شدت بیماری مستقیماً با تعداد ژن های آلفا گلوبین از دست رفته مرتبط است (جدول ۱-۳). به عنوان مثال، از دست رفتن یک ژن منفرد آلفا - گلوبین باعث ایجاد حالت حامل خاموش شده، در حالی که حذف تمام چهار ژن آلفا - گلوبین باعث مرگ جنین داخل رحم می گردد. علت این امر فقدان ظرفیت انتقال اکسیژن گویچه های سرخ می باشد. به دنبال از دست دادن سه ژن آلفا گلوبین، افزایش نسبی زنجیره های بتا - گلوبین یا (اوایل زندگی) گاما - گلوبین روی می دهد. زنجیره های بتا گلوبین یا گاما گلوبین اضافی تترامرهای نسبتاً پایدار β_4 و γ_4 را تولید می کنند که به ترتیب HbH و هموگلوبین بارت نامیده می شوند، که اینها در مقایسه با زنجیره های آلفا - گلوبین که در بتا تالاسمی ها یافت می شود، آسیب غشایی کمتری ایجاد می کنند، در نتیجه، خونسازی غیر مؤثر در آلفا - تالاسمی از شدت کمتری برخوردار است. متأسفانه هم HbH و هم هموگلوبین بارت تمایل بالایی غیرطبیعی به اکسیژن داشته که باعث ناکارایی انتقال اکسیژن توسط آنها به بافت ها می گردد.

می گردد. از آنجا که مقداری بتا - گلوبین طبیعی تولید می شود، این آلل ها β^+ هستند.

● سایر جهش هایی که نواحی کدکننده ژن β گلوبین را درگیر می کنند، معمولاً نتایج وخیم تری خواهند داشت. به عنوان مثال، بعضی تغییرات یک نوکلئوتید منفرد باعث ایجاد کدون پایان یا («توقف») می گردد که این امر ترجمه mRNA بتا گلوبین را قطع کرده و کاملاً از ساخت بتا - گلوبین ممانعت می نماید.

دو سازوکار به ایجاد کم خونی در بتا تالاسمی کمک می کنند. کاهش ساخت بتا - گلوبین باعث تولید ناکافی HbA₁ و در نتیجه ایجاد گویچه های سرخ دارای هموگلوبین کم می گردد که رنگ پریده (هیپوکروم) و کوچک (میکروسیتیک) هستند. عامل مهم تر، تولید نامتعادل زنجیره های آلفا و بتا گلوبین است، به طوری که زنجیره های آلفای جفت نشده اضافی ایجاد می شود که به یکدیگر وصل شده و تجمعات نامحلولی درست می کنند که باعث آسیب شدید غشای گویچه های سرخ و پیش سازهای اریترئوئید می گردند. بخش زیادی از پیش سازهای اریترئوئید آسیب دیده توسط آپوپتوز از بین می روند (شکل ۱-۶)، پدیده ای که خونسازی غیر مؤثر نام دارد، و محدود گویچه های سرخی که تولید می شوند به علت همولیز خارج عروقی طول عمر کوتاهی دارند. خونسازی غیر مؤثر اثر نامطلوب دیگری نیز دارد: این حالت باعث افزایش نامتناسب جذب آهن موجود در رژیم غذایی می گردد، که بدون مداخله



شکل ۵-۱۱. توزیع جهش‌های ژن بتا - گلوبین مرتبط با بتا - تالاسمی. پیکان‌ها جایگاه‌هایی را که جهش‌های نقطه‌ای منجر به تالاسمی β^0 یا β^+ می‌شوند، نشان می‌دهند.

غیرمؤثر مواد مغذی را مصرف کرده و باعث تأخیر رشد و درجاتی از کاشکسی مشابه بیماران سرطانی می‌گردند. در صورتی که اقدامی جهت جلوگیری از اضافه بار آهن انجام نگیرد، در طول چندین سال، هموسیدروز شدید روی می‌دهد (شکل ۶-۱۱ را ببینید). بیماری HbH و بتا تالاسمی بینابینی نیز با اسپلنومگالی، هیپرپلازی اریتروئید، و تأخیر رشد مربوط به کم‌خونی همراهند، ولی شدت کمتری نسبت به بتاتالاسمی ماژور دارند.

سیر بالینی

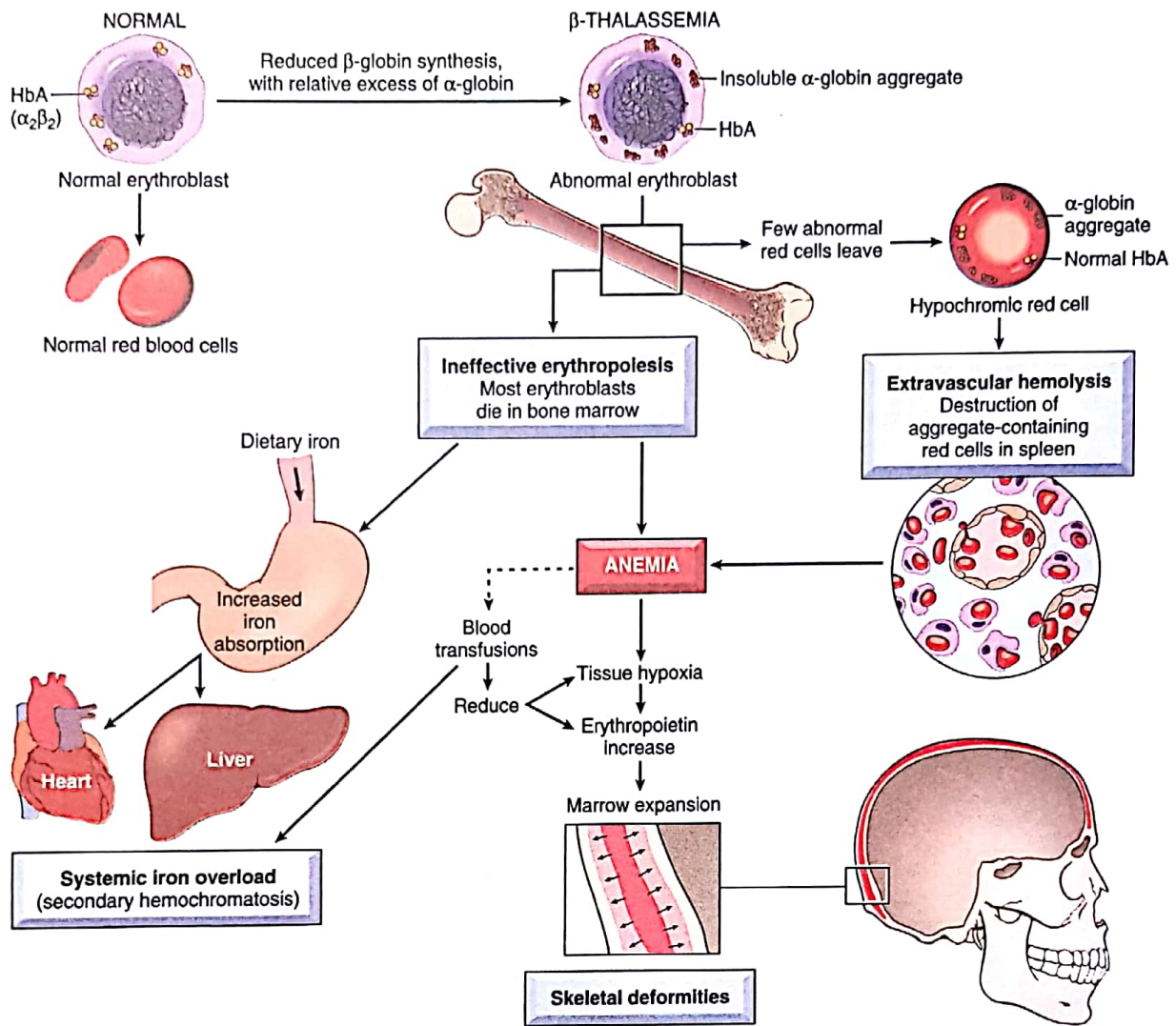
بتا تالاسمی مینور و صفت آلفا تالاسمی (به علت حذف دو ژن آلفا گلوبین) اغلب بدون علامت هستند. معمولاً تنها کم‌خونی میکروسیتیک هیپوکروم خفیفی وجود دارد؛ در کل، این بیماران امید به زندگی طبیعی دارند. کم‌خونی فقر آهن با ظاهر گویچه سرخ مشابه همراه بوده و باید به وسیله آزمایشات مناسب رد شود (بعداً توضیح داده می‌شود).

بتا تالاسمی ماژور بعد از تولد با کاهش ساخت HbF ظاهر می‌کند. کودکان مبتلا از تأخیر رشدی که از دوران نوزادی شروع می‌شود رنج می‌برند. این بیماران با تزریق خون‌های مکرر، که کم‌خونی آنها را بهبود بخشیده و بدشکلی‌های اسکلتی ناشی از خونسازی بیش از حد را کاهش می‌دهد، زنده می‌مانند. در صورتی که تنها از انتقال خون بهره گیرند تا دهه دو یا سه زنده می‌مانند، ولی به تدریج اضافه‌بار سیستمیک آهن به علت برداشت نامتناسب آهن از روده و بار آهن در گویچه‌های سرخ تزریق شده روی می‌دهد. در صورتی که بیمار به شدت با حذف کننده‌های آهن درمان نشود، نارسایی قلبی ناشی از

ریخت‌شناسی

بسته به ضایعه مولکولی زمینه‌ای ویژه، طیفی از ویژگی‌های آسیب‌شناختی دیده می‌شود. در یک سر طیف بتاتالاسمی مینور و صفت آلفا تالاسمی قرار دارند که در آنها ناهنجاری‌هایی محدود به خون محیطی وجود دارد. در گستره‌ها (اسمیر) گویچه‌های سرخ کوچک (میکروسیتیک) و رنگ‌پریده (هیپوکروم) می‌باشند، ولی شکل منظمی دارند. **سلول‌های هدف** اغلب دیده می‌شوند، سلول‌هایی که نسبت سطح به حجم بالایی دارند که باعث تجمع سیتوپلاسم در قسمت مرکزی و ایجاد رنگ قرمز تیره شبیه "چاله"^(۱) می‌شود. در سر دیگر طیف، در بتاتالاسمی ماژور، گستره خون محیطی میکروسیتوز و هیپوکرومی، پویی‌کیلوسیتوز (تفاوت در اندازه سلول‌ها)، آنیزوسیتوز (تفاوت در شکل سلول‌ها) قابل توجهی را نشان می‌دهد. RBCهای هسته‌دار (نرموبلاست‌ها) نیز دیده می‌شوند که بیانگر تحریک خون‌سازی زمینه‌ای می‌باشند. بتاتالاسمی بینابینی و بیماری HbH با یافته‌های اسمیر خون محیطی همراه هستند که مابین انتهای این دو طیف قرار دارند.

تغییرات تشریحی در بتا - تالاسمی ماژور مشابه سایر کم‌خونی‌های همولیتیک است ولی شدت آن در بیشترین حد می‌باشد. مجموعه خونسازی غیرمؤثر و همولیز باعث هیپرپلازی قابل توجه پیش‌سازهای اریتروئید همراه با جابجایی به سمت اشکال ابتدایی می‌گردد. مغز استخوان خون‌ساز گسترده ممکن است کاملاً فضای داخل مدولاری اسکلت را پر کرده و به قشر استخوان تهاجم نموده، رشد استخوان را مختل کرده و باعث بدشکلی‌های استخوانی گردد. خون‌سازی خارج مغز استخوان و هیپرپلازی فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای باعث اسپلنومگالی قابل توجه، هپاتومگالی و لنفادنوپاتی می‌گردد. پیش‌سازهای خون‌سازی



شکل ۶-۱۱. پاتوژنز بتا - تالاسمی ماژور. توجه کنید که تجمعات آلفا - گلوبین اضافی بر روی گسترده های معمول خون قابل مشاهده نمی باشد. انتقال خون به عنوان یک شمشیر دو لبه عمل می کند، کم خونی و عوارض همراه آن را اصلاح کرده ولی بر اضافه بار سیستمیک آهن می افزاید.

است طبیعی یا افزایش یافته باشد. تغییرات مشابه ولی کمتر قابل توجه در بیماران مبتلا به تالاسمی بینابینی وجود دارد. تشخیص قبل از تولد بتا تالاسمی به علت تنوع جهش های مسبب مشکل است، ولی می تواند با کمک تجزیه و تحلیل DNA در مراکز ویژه انجام پذیرد. در واقع، تالاسمی اولین بیماری تشخیص داده شده توسط آزمایشات بر پایه DNA بوده، راهی را در زمینه تشخیص های مولکولی گشوده است. تشخیص بتا تالاسمی مینور با الکتروفورز Hb داده می شود، که به طور نمادین کاهش سطح HbA ($\alpha_2\beta_2$) و افزایش سطح HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) نشان می دهد بیماری HbH را می توان با کشف تترامرهای β_4 توسط الکتروفورز تشخیص داده داد.

هموکروماتوز ثانویه اتفاق می افتد و اغلب منجر به مرگ در دهه دوم یا سوم عمر می گردد. در صورت امکان، پیوند مغز استخوان در سنین پایین، درمان انتخابی خواهد بود. بیماری HbH (به علت حذف سه ژن آلفا گلوبین) و بتا تالاسمی بینابینی به شدت بتا تالاسمی ماژور نیستند، زیرا ناهماهنگی در ساخت زنجیره آلفا و بتا گلوبین به آن شدت نبوده و خونسازی مؤثرتر می باشد. کم خونی شدت متوسطی داشته و بیماران معمولاً به انتقال خون نیاز ندارند. بنابراین، اضافه بار آهنی که در بتا تالاسمی ماژور بسیار شایع است، به ندرت دیده می شود.

بتا - تالاسمی ماژور در کل براساس بالین بیمار تشخیص داده می شود. الکتروفورز Hb کاهش قابل توجه یا فقدان HbA و افزایش HbF را نشان می دهد. سطح HbA₂ ممکن

فاگوسیت‌های طحال در "برداشتن" اجسام هاینز دچار آسیب بیشتری می‌شوند، که این امر باعث ایجاد "سلول‌های گاززده" می‌گردد (شکل ۷-۱۱). این سلول‌ها در سینوزوئیدهای طحال گیرافتاده و توسط فاگوسیت‌ها تخریب می‌گردند (همولیز خارج عروقی).

ویژگی‌های بالینی

همولیز ناشی از دارو حاد است و شدت بالینی متغیری دارد. به طور معمول، بیماران بعد از یک دوره تأخیر ۲ تا ۳ روزه شواهد همولیز را نشان می‌دهند. از آنجا که ژن G6PD بر روی کروموزوم X قرار دارد، تمام گویچه‌های سرخ مردان مبتلا، دچار این مشکل و مستعد آسیب اکسیدان خواهند بود. برعکس، به دلیل غیرفعال شدن تصادفی یکی از کروموزوم‌های X در زنان (فصل ۶)، زنان هتروزیگوت دارای دو جمعیت گویچه سرخ مجزا خواهند بود که یکی طبیعی و دیگری دچار کمبود G6PD می‌باشد. بیشتر زنان حامل به جز مواردی که در آنها جمعیت گویچه‌های سرخ دچار کمبود بسیار زیاد باشد (این وضعیت تصادفی لیونیزاسیون نامطلوب نامیده می‌شود)، مبتلا به بیماری نیستند. در نوع G6PD A⁻، کمبود آنزیمی در گویچه‌های سرخ پیرتر مشخص‌تر بوده و در نتیجه آنها بیشتر مستعد لیز می‌باشند. از آنجایی که مغز استخوان با تولید گویچه‌های سرخ جدید مقاوم این وضعیت را جبران می‌کند، با وجود تداوم مواجهه، همولیز فروکش می‌نماید. در انواع دیگر مثل G6PD مدیترانه‌ای، که بیشتر در خاور میانه یافت می‌شود، کمبود آنزیمی و همولیز به دنبال تماس با اکسیدان‌ها شدیدتر خواهد بود.

هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه

هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه^(۱) (PNH) یک اختلال نادر است که علت ذکر آن در این مبحث این است که تنها شکل کم‌خونی همولیتیک است که از یک جهش اکتسابی سوماتیک، در سلول‌های بنیادی ردهٔ میلوئید ناشی می‌شود.

پاتوژنز

PNH ناشی از جهش‌های اکتسابی در ژن PIGA است که جهت ساخت فسفاتیدیل اینوزیتول گلیکان (PIG)، یکی از پروتئین‌های متنوع غشاء، لازم است. بدون این "دُم PIG" این پروتئین‌ها نمی‌توانند بر سطح سلول‌ها بروز یابند.

کمبود گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز

گویچه‌های سرخ نسبت به آسیب ناشی از عوامل اکسید کنندهٔ درون‌زاد و برون‌زاد، که به صورت طبیعی توسط گلوکوتایون احیا شده (GSH) غیرفعال می‌شوند حساس هستند. اختلالات آنزیم‌های دخیل در تولید GSH توانایی گویچه سرخ در محافظت از خود را در برابر آزار اکسیداتیو کاهش داده و باعث کم‌خونی‌های همولیتیک می‌گردد. شایع‌ترین این کم‌خونی‌ها، کم‌خونی ناشی از کمبود گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز (G6PD) می‌باشد. ژن G6PD بر روی کروموزوم X قرار دارد. بیش از ۴۰۰ نوع G6PD شناسایی شده، ولی فقط تعداد کمی از آنها باعث بیماری می‌شوند. یکی از مهم‌ترین آنها نوع G6PD A⁻ است که حدود ۱۰٪ مردان سیاهپوست ایالات متحده حامل آن می‌باشند. در G6PD A⁻ عملکرد آنزیمی طبیعی است ولی طول عمر آن کاهش یافته می‌باشد. از آنجا که RBCها فاقد ظرفیت ساخت پروتئین می‌باشند، RBCهای پیر G6PD A⁻ به صورت پیش‌رونده‌ای دچار کمبود فعالیت آنزیمی و کاهش شکل احیاء شدهٔ گلوکوتایون می‌شوند. این مسئله گویچه‌های سرخ پیر را مستعد آزار اکسیداتیو می‌کند.

پاتوژنز

تا زمانی که بیمار در معرض عوامل محیطی (اغلب عوامل عفونی یا داروها) که باعث تولید اکسیدان می‌شوند، قرار نگیرد، کمبود G6PD هیچ علامتی ایجاد نمی‌نماید. داروهای متهم عبارتند از داروهای ضد مالاریا (مثل پریماکین)، سولفونامیدها، نیتروفرانتوئین، فناستین، آسپیرین (با دوز زیاد) و مشتقات ویتامین K. معمولاً، دوره‌های همولیز توسط عفونت‌ها به راه می‌افتد، که باعث القاء بیگانه‌خواری و تولید ریشه‌های آزاد به عنوان قسمتی از پاسخ طبیعی میزبان می‌گردند. این اکسیدان‌ها از قبیل پراکسید هیدروژن، به طور طبیعی توسط GSH پاکسازی می‌گردند، که در این فرآیند GSH به گلوکوتایون اکسید شده تبدیل می‌شود. از آنجا که بازسازی GSH در سلول‌های دچار کمبود G6PD مختل است، اکسیدان‌ها در "حمله" به سایر اجزاء گویچه سرخ از قبیل زنجیره‌های گلوبین، که دارای گروه‌های سولفیدریل حساس به اکسیداسیون هستند، آزاد خواهند بود. هموگلوبین اکسیده، تجزیه شده، رسوب می‌کند و آنکلوژیون‌های داخل سلولی به نام اجسام هاینز را تولید می‌نماید که می‌توانند باعث آسیب غشا سلول و همولیز داخل عروقی گردند. سلول‌هایی که آسیب کمتری دیده‌اند، قدرت تغییر شکل خود را از دست داده و به دنبال تلاش

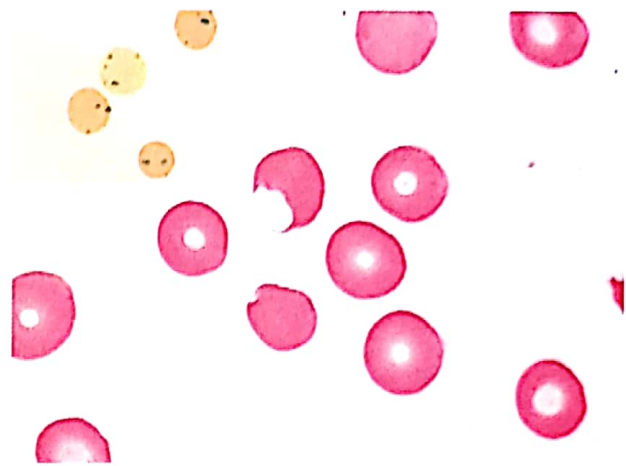
1- paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

میلوئید در PNH مبتلا می شوند، جهش مسبب آن باید در سلول های اولیه پیش ساز میلوئید با قابلیت بازسازی رخ دهد. نکته جالب توجه این است که بسیاری از افراد طبیعی دارای تعداد کمی سلول های دارای جهش های PIGA مشابه جهش های مسبب PNH در مغز استخوان هستند. این اعتقاد وجود دارد که PNH قابل مشاهده از نظر بالینی فقط در شرایط نادری که در آن کلون دچار کمبود از این شرایط نارسایی اولیه مغز استخوان (کم خونی آپلاستیک) است که اغلب ناشی از تخریب یا سرکوب سلول های بنیادی مغز استخوان با واسطه ایمنی است. این فرضیه مطرح شده است که سلول های بنیادی فاقد PIGA به نوعی از حمله ایمنی فرار کرده و به تدریج جایگزین عناصر طبیعی مغز استخوان می گردند. درمان هدفمند با آنتی بادی مهارکننده کمپلکس غشایی کمپلمان C5b-C9 در کاهش همولیز و عوارض ترومبوتیک مؤثر است، ولی بیماران را در خطر بالای عفونت های نایسریا شامل سپسیس مننکوکی، نیز قرار می دهد.

کم خونی های ایمنو نو همولیتیک

بعضی افراد آنتی بادی هایی تولید می کنند که شاخص های روی غشای گویچه های سرخ را شناسایی کرده و باعث کم خونی همولیتیک می گردند. این آنتی بادی ها ممکن است خود بخود ایجاد شوند یا اینکه به وسیله عوامل خارجی از قبیل داروها یا مواد شیمیایی القا گردند. کم خونی های ایمنو نو همولیتیک ناشایع بوده و براساس موارد زیر طبقه بندی می شوند (۱) ماهیت آنتی بادی و (۲) حضور شرایط مستعدکننده (که در جدول ۴-۱۱ خلاصه شده است).

تشخیص کم خونی های ایمنو نو همولیتیک به شناسایی آنتی بادی ها و یا کمپلمان بر روی RBC ها بستگی دارد. برای این منظور از آزمون آنتی گلوبولین کومبس مستقیم استفاده می شود که در این آزمون گویچه های سرخ بیمار با آنتی بادی علیه ایمنو گلوبولین انسانی یا کمپلمان انکوبه می شود. در نتیجه مثبت تست، این آنتی بادی ها باعث جمع شدن (آگلوتینه شدن) گویچه های سرخ بیمار می شوند. در آزمون کومبس غیر مستقیم، سرم بیمار از نظر توانایی به هم چسباندن RBC های دارای شاخص های معلوم مورد بررسی قرار می گیرد. از این آزمون جهت شناسایی هدف آنتی بادی ها استفاده می شود.



شکل ۷-۱۱. گستره خون محیطی بیمار مبتلا به کمبود گلوکز ۶ - فسفات دهیدروژناز پس از تماس با یک داروی اکسیدان. در چهار گوش، RBC ها همراه با رسوب گلوبین تجزیه شده (اجسام هاینز) دیده می شود که توسط رنگ آمیزی supravital آشکار شده است. به دنبال برداشتن این اجسام توسط ماکروفاژهای طحالی، «سلول های گاززده» همانند سلولی که در این تصویر دیده می شود ایجاد می گردند.

پروتئین های درگیر شامل انواع مختلفی هستند که فعال شدن کمپلمان را محدود می کنند. در نتیجه، پیش سازهای فاقد PIGA، تبدیل به RBC های می شوند که به صورت غیر طبیعی به فعالیت لیزکننده کمپلمان حساس هستند. لکوسیت ها نیز دارای کمبود این پروتئین های محافظتی هستند، ولی سلول های هسته دار به طور کلی نسبت به گویچه های سرخ به کمپلمان حساسیت کمتری دارند، و در نتیجه گویچه های سرخ فشار حمله را تحمل می کنند. همولیز حمله ای شبانه نام خود را به علت افزایش ثابت شدن کمپلمان به دنبال کاهش خفیف در pH خونی که در حین خواب روی می دهد (به دلیل احتباس CO₂) می گیرد. به هر حال، اغلب بیماران با تظاهرات ملایم تر کم خونی به دلیل همولیز مزمن و خفیف بروز می کنند. عارضه دیگری که اغلب جدی و گاه کشنده است ترومبوز وریدی است. علت بیماریزایی وضعیت پروترومبوتیک به نوعی به فعالیت مجموعه حمله غشایی کمپلمان^(۱) مربوط می باشد، به طوری که مهارکننده های این مجموعه (در زیر توضیح داده شده) به شدت بروز ترومبوز را کم می کنند.

به علت اینکه PIGA وابسته به X است، سلول های طبیعی فقط یک ژن PIGA فعال منفرد داشته که جهش آن برای ایجاد کمبود PIGA کافی است. از آنجا که تمام رده

1- Membrane attack complex

می‌تواند باعث همولیز گردد.

کم‌خونی‌های ایمونوهمولیتیک ناشی از آنتی‌بادی سرد
کم‌خونی‌های ایمونوهمولیتیک ناشی از آنتی‌بادی سرد معمولاً به علت آنتی‌بادی‌هایی از نوع IgM با تمایل پایین بوده که فقط در درجه حرارت پایین‌تر از 30°C به غشاء RBC متصل می‌شوند، این وضعیت معمولاً در قسمت‌های انتهایی بدن (مثل گوش‌ها، دست‌ها و انگشتان پا) در هوای سرد ایجاد می‌گردد. هر چند که IgM به خوبی باعث تثبیت کمپلمان می‌گردد ولی در درجه حرارت زیر 37°C مراحل بعدی تثبیت کمپلمان کفایت کافی نخواهند داشت. در نتیجه، بیشتر سلول‌های متصل به IgM به C3b متصل می‌گردند ولی در داخل عروق لیز نمی‌شوند. به دنبال انتقال این سلول‌ها به مناطق گرم‌تر، آنتی‌بادی IgM که به صورت ضعیفی متصل شده، رها می‌گردد، ولی اتصال C3b تداوم می‌یابد. از آنجا که C3b یک اپسونین است (فصل ۲)، این سلول‌ها توسط ماکروفاژها، مخصوصاً در طحال و کبد، فاگوسیت می‌گردند، در نتیجه همولیز، خارج عروقی خواهد بود. اتصال IgM پنج‌ظرفیتی نیز گویچه‌های سرخ را بهم متصل کرده و باعث تجمع (آگلوتینه شدن) آنها می‌شود. کندشدن جریان خون در مویرگ‌ها به علت آگلوتیناسیون اغلب پدیده رینود را در انتهاهای افراد مبتلا ایجاد می‌کند. آگلوتینین‌های سرد گاهی نیز به طور گذرا در طی بهبودی پنومونی ناشی از گونه‌های میکوپلاسما و منونوکلئوز عفونی ظاهر می‌شوند، که باعث کم‌خونی خفیف با اهمیت بالینی کم می‌گردند. انواع مزمن مهم‌تر کم‌خونی همولیتیک آگلوتینین سرد همراه با برخی نئوپلاسم‌های سلول B یا به صورت وضعیت ایدیوپاتیک روی می‌دهد.

کم‌خونی‌های همولیزی ناشی از صدمه مکانیکی به گویچه‌های سرخ

نیروهای مکانیکی غیرطبیعی در شرایط مختلفی باعث همولیز گویچه‌های سرخ می‌شوند. همولیز تروماتیک می‌تواند به صورت تصادفی به دنبال هر فعالیتی که باعث ضربات فیزیکی مکرر شود (مثل مسابقات ماراتون، کاراته، طبل زدن بانگو) دیده شود، ولی اهمیت بالینی ناچیزی دارد. همولیز مکانیکی قابل توجه‌تر گاهی توسط دریچه‌های مصنوعی قلب معیوب (اثر مخلوط کن) ایجاد می‌شود، که می‌تواند جریان گردابی کافی برای برش گویچه‌های سرخ ایجاد کند. کم‌خونی همولیزی میکروآنژیوپاتیک در وضعیت‌های پاتولوژیک مختلفی مشاهده می‌شود که در آنها عروق کوچک دچار انسداد نسبی یا

جدول ۴-۱۱. طبقه‌بندی کم‌خونی‌های ایمونوهمولیتیک

نوع آنتی‌بادی گرم
اولیه (نهان‌زاد) ثانویه: نئوپلاسم‌های سلول B (مثل لوسمی لنفوسیتی مزمن)، اختلالات خودایمنی (مثل لوپوس اریتماتوی سیستمیک)، داروها (مثل آلفا - متیل دوبا، پنی‌سیلین، کینیدین)
نوع آنتی‌بادی سرد
حاد: عفونت مایکوپلاسما، منونوکلئوز عفونی مزمن: نهان‌زاد، نئوپلاسم‌های لنفوئید سلول B (مثل لنفوم لنفویلاسماسیتیک)

کم‌خونی‌های ایمونوهمولیتیک ناشی از آنتی‌بادی گرم

کم‌خونی‌های ایمونوهمولیتیک ناشی از آنتی‌بادی گرم به علت ایمونوگلوبولین G (IgG) یا به ندرت آنتی‌بادی‌های IgA که در 37°C فعال می‌باشند، ایجاد می‌گردند. بیش از ۶۰٪ موارد، نهان‌زاد (اولیه) هستند، در حالی که ۲۵٪ دیگر همراه با بیماری زمینه‌ای مؤثر بر دستگاه ایمنی (مثل لوپوس اریتماتوی سیستمیک) یا ناشی از داروها می‌باشند. همولیز معمولاً از اپسونیزاسیون RBCها توسط آنتی‌بادی‌ها ناشی شده، که باعث بیگانه‌خواری اریتروسیت‌ها در طحال و سایر نقاط می‌گردد. علاوه بر این، مصرف ناقص ("گاززدگی") گویچه‌های سرخ پوشیده از آنتی‌بادی توسط ماکروفاژها غشا را برمی‌دارد. با از دست دادن غشای سلول گویچه‌های سرخ به اسفروسیت‌ها تبدیل شده که همان طور که قبلاً در اسفروسیتوز ارثی بحث شد، به سرعت در طحال تخریب می‌شوند. شدت بالینی کم‌خونی‌های ایمونوهمولیتیک بسیار متغیر است. اغلب بیماران کم‌خونی خفیف مزمن به همراه اسپلنومگالی متوسط داشته و اغلب نیازمند درمان نمی‌باشند.

سازوکار همولیز ناشی از داروها متغیر بوده و در بعضی موارد ناشناخته است. داروهایی مثل آلفا - متیل دوبا باعث القاء اتوانتی‌بادی‌هایی بر ضد اجزای درونی RBC مخصوصاً آنتی‌ژن‌های گروه خونی Rh می‌شوند. احتمالاً، داروها به نوعی ایمونوژنیسیته اپی‌توپ‌های اصلی را تغییر داده و امکان میان‌بر زدن تحمل سلول‌های T را فراهم می‌نمایند (فصل ۴). سایر داروها مثل پنی‌سیلین به عنوان هاپتن عمل کرده و باعث القا پاسخ آنتی‌بادی با اتصال به پروتئین‌های غشا RBC می‌گردند. گاهی اوقات آنتی‌بادی‌ها یک داروی موجود در گردش خون را شناسایی کرده و مجموعه ایمنی تشکیل می‌دهند که بر روی غشا RBC رسوب می‌کنند، در اینجا ممکن است باعث تثبیت کمپلمان شده یا به عنوان اپسونین عمل نمایند که هر یک از آنها

میزان مرگ و میر بالاست. سه گونه دیگر پلاسمودیوم که باعث عفونت انسان می‌شوند - پلاسمودیوم مالاریه، پلاسمودیوم ویکس و پلاسمودیوم اوال - بیماری نسبتاً خوش‌خیمی ایجاد می‌کنند. تمامی این اشکال به دنبال نیش پشه آنوفل ماده منتقل شده و انسان تنها مخزن طبیعی آنها محسوب می‌شود.

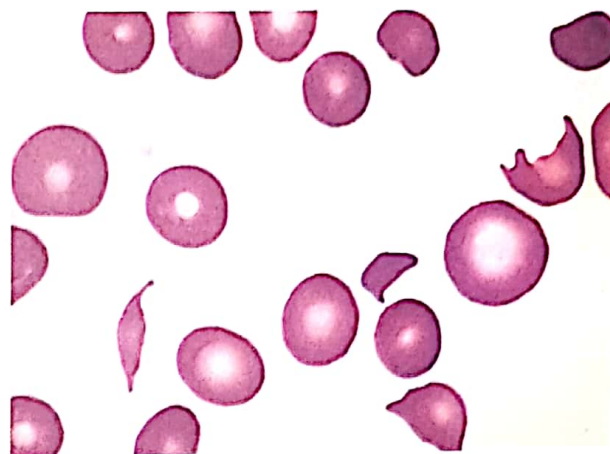
پاتوزن

چرخه زندگی پلاسمودیوم پیچیده است. به دنبال تغذیه پشه از خون انسان، اسپوروزوئیت‌ها از بزاق وارد بدن انسان شده و در طی چند دقیقه سلول‌های کبدی را آلوده می‌کنند. در اینجا، پارازیت‌ها به سرعت تکثیر یافته و ایجاد شیزونت حاوی هزاران مروزوئیت را می‌کنند. بعد از چند روز تا چند هفته که در مورد گونه‌های مختلف پلاسمودیوم متفاوت است، هپاتوسیت‌های آلوده، مروزوئیت‌هایی آزاد می‌کنند که به سرعت گویچه‌های سرخ را آلوده می‌نمایند. انگل‌های داخل اریتروسیت‌ها تولیدمثل غیرجنسی را ادامه داده و مروزوئیت‌های بیشتری تولید کرده یا تبدیل به گامتوسیت شده که توانایی آلوده کردن پشه گرسنه بعدی را دارند. در جریان تولیدمثل غیرجنسی در گویچه سرخ، انگل‌ها در ابتدا تبدیل به تروفوزوئیت شده که در مورد هر یک از چهار شکل مالاریا با هم متفاوت هستند. بنابراین، گونه‌های مالاریای مسبب یک عفونت را می‌توان در گستره ضخیم خون محیطی که به روش مناسب رنگ‌آمیزی شده، شناسایی کرد. مرحله غیرجنسی با تبدیل تروفوزوئیت‌ها به مروزوئیت‌های جدید که با لیز RBC‌ها آزاد می‌شوند، تکمیل می‌گردد.

ویژگی‌های بالینی

تابلوی بالینی و تشریحی خاص مالاریا با موارد زیر مرتبط است:

- مروزوئیت‌های جدید از RBC‌ها در فواصل تقریباً ۴۸ ساعته در مورد پلاسمودیوم ویکس، اوال و فالسی‌پاروم و ۷۲ ساعته برای پلاسمودیوم مالاریه آزاد می‌شوند. لرزیدن، احساس سرما و تب دوره‌ای با این آزاد شدن همزمان است.
- انگل‌ها تعداد زیادی از RBC‌های آلوده را تخریب کرده و باعث کم‌خونی همولیزی می‌گردند.
- رنگدانه قهوه‌ای مشخصه مالاریا، یکی از مشتقات هموگلوبین به نام هماتین بوده و از RBC‌های پاره آزاد شده و باعث تغییر رنگ طحال، کبد، گره‌های لنفاوی و مغز استخوان می‌گردد.
- فعال شدن سازوکارهای دفاعی میزبان باعث هیپرپلازی



شکل ۸-۱۱. کم‌خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک - گستره خون محیطی. این نمونه از یک بیمار مبتلا به سندرم همولیتیک - اورمیک گویچه‌های سرخ قطعه قطعه شده متعددی را نشان می‌دهد.

تنگی به وسیله ضایعاتی که عبور RBC‌ها را مستعد آسیب مکانیکی می‌کنند، می‌گردند. شایع‌ترین این وضعیت‌ها، انعقاد منتشر داخل عروقی است (DIC، مطلب بعدی را ببینید) که عروق به واسطه رسوب فیبرین داخل عروقی تنگ می‌شوند. سایر علل کم‌خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک عبارتند از افزایش فشارخون بدخیم، SLE، پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک، سندرم همولیتیک - اورمیک و سرطان منتشر. تغییرات ریخت‌شناسی در RBC‌های آسیب دیده (شیستوسیت‌ها) قابل توجه و به شدت تشخیصی هستند: "سلول‌های خاردار"، "سلول‌های کلاه‌خودی" و "سلول‌های سه‌گوش" ممکن است دیده شوند (شکل ۸-۱۱). با وجود اینکه همولیز میکروآنژیوپاتیک اغلب سرخ تشخیصی مهمی فراهم می‌کند، خود آن به تنهایی معمولاً مشکل بالینی عمده‌ای نخواهد بود.

مالاریا

تخمین زده می‌شود که مالاریا حدود ۵۰۰ میلیون نفر را مبتلا و بیش از ۱ میلیون نفر را هر سال از بین می‌برد، که آن را تبدیل به یکی از گسترده‌ترین مصائب آدمی می‌کند. مالاریا در آسیا و آفریقا بومی است ولی به دلیل مسافرت‌های هوایی سریع، هم اکنون مواردی از آن در تمام دنیا دیده می‌شود. مالاریا توسط یکی از چهار نوع پروتوزوا ایجاد می‌شود. مهم‌ترین آنها پلاسمودیوم فالسی‌پاروم است که باعث مالاریای دو روز در میان (مالاریای فالسی‌پاروم) می‌شود که یک اختلال جدی با

بوده و باعث تبدیل هموگلوبین‌های داکسیژنه به پلیمرهای طولی می‌گردد که شکل گویچه سرخ را تغییر داده (و به صورت داسی در می‌آورند).

- انسداد عروق به واسطه تجمع سلول‌های داسی باعث بحران‌های درد و انفارکتوس بافتی می‌گردد، به خصوص در مغز استخوان و طحال.
- آسیب غشاء گویچه سرخ ناشی از دوره‌های مکرر داسی شدن است که باعث کم‌خونی همولیزی متوسط تا شدید می‌گردد.

تالاسمی‌ها

- گروهی از اختلالات اتوزومی هم‌بارز (codominant) هستند که در آنها جهش در آلفا و بتا - گلوبین باعث کاهش ساخت هموگلوبین و ایجاد کم‌خونی میکروسیتیک هیپوکروم می‌شود. در بتا - تالاسمی، زنجیره‌های آلفا گلوبین جفت نشده، تجمعاتی ایجاد می‌کنند که به پیش‌سازهای گویچه سرخ آسیب رسانده و باعث اختلال بیشتر خون‌سازی می‌گردد.

کمبود گلوکز ۶ - فسفات دهیدروژناز (G6PD)

- یک اختلال وابسته به X که در آن گویچه‌های سرخ به دلیل جهش‌های ناپایدار کننده G6PD نسبت به آسیب ناشی از عوامل اکسیدکننده حساسند.

کم‌خونی‌های ایمنوهمولیتیک

- به دلیل آنتی‌بادی‌های علیه هم اجزای گویچه سرخ طبیعی و هم آنتی‌ژن‌های تغییر یافته توسط هاپتن‌ها (مثل داروها) ایجاد می‌شوند.
- اتصال آنتی‌بادی‌ها می‌تواند باعث اپسونیزاسیون گویچه سرخ و همولیز خارج عروقی یا (ناشی‌عتر) تثبیت کمپلمان و همولیز داخل عروقی شود.

مالاریا

- انگل داخل سلولی گویچه سرخ که باعث همولیز مزمن با شدت متفاوت می‌شود.
- مالاریای فالسیپاروم ممکن است به علت گرایش گویچه‌های سرخ آلوده به اتصال به رگ‌های کوچک مغزی (مالاریای مغزی) کشنده باشد.

قابل توجه دستگاه فاگوسیتی تک‌هسته‌ای شده که با اسپلنومگالی قابل توجه و گاهی هیپاتومگالی مشخص می‌گردد.

مالاریای فالسی‌پاروم کشنده اغلب باعث ابتلای مغز می‌گردد که به این عارضه مالاریای مغزی گفته می‌شود. به صورت طبیعی گویچه‌های سرخ دارای بار الکتریکی سطحی منفی بوده که به صورت ضعیفی با سلول‌های اندوتلیال واکنش می‌دهند. عفونت گویچه‌های سرخ با پلاسما دیم فالسی‌پاروم باعث ظهور برجستگی‌های سطحی با بار الکتریکی مثبت شده که حاوی پروتئین‌های رمزبندی شده توسط انگل می‌باشند، و به مولکول‌های اتصال‌ی موجود بر روی اندوتلیوم فعال متصل می‌گردند. چندین مولکول اتصال‌ی سلول اندوتلیال این واکنش را میانجی‌گری می‌کنند که عبارتند از مولکول چسبندگی بین سلولی نوع ۱ (ICAM-1)، که باعث به دام افتادن گویچه‌های سرخ در سیاهرگ‌های بعد از مویرگ‌ها می‌شود. در تعداد کمی از بیماران بدشانس، عمدتاً کودکان، این فرآیند عروق مغز را درگیر کرده که متورم و مسدود می‌شوند. مالاریای مغزی به سرعت پیشرفت کرده و تشنج، اغما و مرگ معمولاً در طی چند روز تا هفته روی می‌دهد. خوشبختانه، مالاریای فالسی‌پاروم معمولاً سیر مزمن‌تری داشته که در هر زمانی می‌تواند دچار یک عارضه تب ادرار سیاه شود. محرک ایجاد این عارضه نامعمول، که با همولیز داخل عروقی گسترده، هموگلوبینمی، هموگلوبینوری، و یرقان همراه می‌باشد، مشخص نگردیده است.

با شیمی‌درمانی مناسب، پیش‌آگهی بیماران در بیشتر اشکال مالاریا خوب است. البته درمان مالاریا فالسی‌پاروم به دلیل حضور گونه‌های مقاوم به داروها، دشوارتر شده است. به دلیل عوارض بالقوه جدی این بیماری، تشخیص و درمان زودرس آن مهم است. راه حل نهایی یک واکسن مؤثر است که آرزوی همیشگی ولی همچنان دست‌نیافتنی است.

خلاصه

کم‌خونی‌های همولیتیک

اسفروسیتوز ارثی

- اختلال اتوزومی غالب ناشی از جهش که اسکلت غشا RBC را تحت تأثیر قرار داده و منجر به از دست دادن غشا و تبدیل گویچه‌های سرخ به اسفروسیت‌ها می‌گردد که در طحال فاگوسیتوز و برداشته می‌شوند.
- این بیماری با کم‌خونی و اسپلنومگالی تظاهر می‌کند.

کم‌خونی سلول داسی‌شکل

- اختلال اتوزومی مغلوب که ناشی از جهش در بتاگلوبین

کم خونی های ناشی از کاهش خونسازی

دسته کم خونی های ناشی از کاهش خونسازی شامل کم خونی هایی است که به واسطه تأمین ناکافی مواد مغذی مورد نیاز برای خونسازی مخصوصاً آهن، اسید فولیک و ویتامین B₁₂ ایجاد می شود. کم خونی های دیگر این گروه آنهایی هستند که با سرکوب مغز استخوان (کم خونی آپلاستیک)، التهاب سیستمیک (کم خونی بیماری مزمن)، یا جایگزینی مغز استخوان توسط تومور یا سلول های التهابی (کم خونی میلوپتیزیک) همراهند. در این مبحث چند مثال شایع کم خونی های این گروه به طور جداگانه مورد بحث قرار گرفته اند.

کم خونی فقر آهن

حدود ۱۰٪ جمعیت در جوامع صنعتی و ۲۵ تا ۵۰ درصد در جوامع در حال توسعه مبتلا به کم خونی می باشند. در هر دو مورد شایع ترین علت کم خونی، فقر آهن است. عوامل مسئول کمبود آهن در جمعیت های مختلف متفاوت است و به خوبی در زمینه متابولیسم طبیعی آهن قابل فهم است.

محتوای تام آهن بدن حدود ۲/۵ گرم در زنان و ۳/۵ گرم در مردان است. تقریباً ۸۰٪ آهن دارای عملکرد بدن به صورت هموگلوبین است و باقی آنها در میوگلوبین و آنزیم های حاوی آهن (مثل کاتالاز و سیتوکروم ها) یافت می شود. منابع ذخیره آهن شامل هموسیدرین و آهن متصل به فریتین در کبد، طحال، مغز استخوان و عضلات اسکلتی است که حاوی حدود ۲۰-۱۵٪ آهن تام بدن هستند. از آنجا که فریتین سرم اغلب مشتق از این منابع ذخیره ای است، سطح فریتین سرم معیار خوبی از کفایت ذخایر آهن بدن می باشد. ارزیابی آهن مغز استخوان روش معتبر ولی مهاجم تری است که محتوای آهن بدن را تخمین می زند. آهن در پلاسما توسط پروتئین های متصل به آهن به نام ترانسفرین منتقل می شود. در افراد طبیعی، حدود ترانسفرین ۳۳٪ با آهن اشباع شده است و متوسط سطح آهن سرم در مردان ۱۲۰ $\mu\text{g/dL}$ و در زنان ۱۰۰ $\mu\text{g/dL}$ است. بنابراین کل ظرفیت اتصال به آهن سرم بین ۳۵۰-۳۰۰ $\mu\text{g/dL}$ می باشد.

شیوع بسیار بالای کمبود آهن در جوامع انسانی باعث تکامل مسیرهای متابولیکی شده است که باعث احتباس آهن می گردند. هیچ مسیر تنظیم شده ای برای دفع آهن وجود نداشته و دفع آهن محدود به ۱-۲ mg/day ناشی از ریزش سلول های پوشاننده پوست و مخاط است. تعادل آهن تا حد زیادی توسط تنظیم جذب آهن موجود در رژیم غذایی حفظ می شود. رژیم غذایی معمول غربی حاوی ۱۰-۲۰ mg آهن در روز است.

بیشتر آن به صورت هم موجود در گوشت و محصولات حیوانی و باقی آن به صورت آهن غیرآلی موجود در سبزیجات است. حدود ۲۰٪ آهن هم و ۱-۲٪ آهن غیرهم قابل جذب است و در نتیجه رژیم غذایی معمول غربی، آهن کافی جهت حفظ تعادل از دست دادن ثابت روزانه را تأمین می کند.

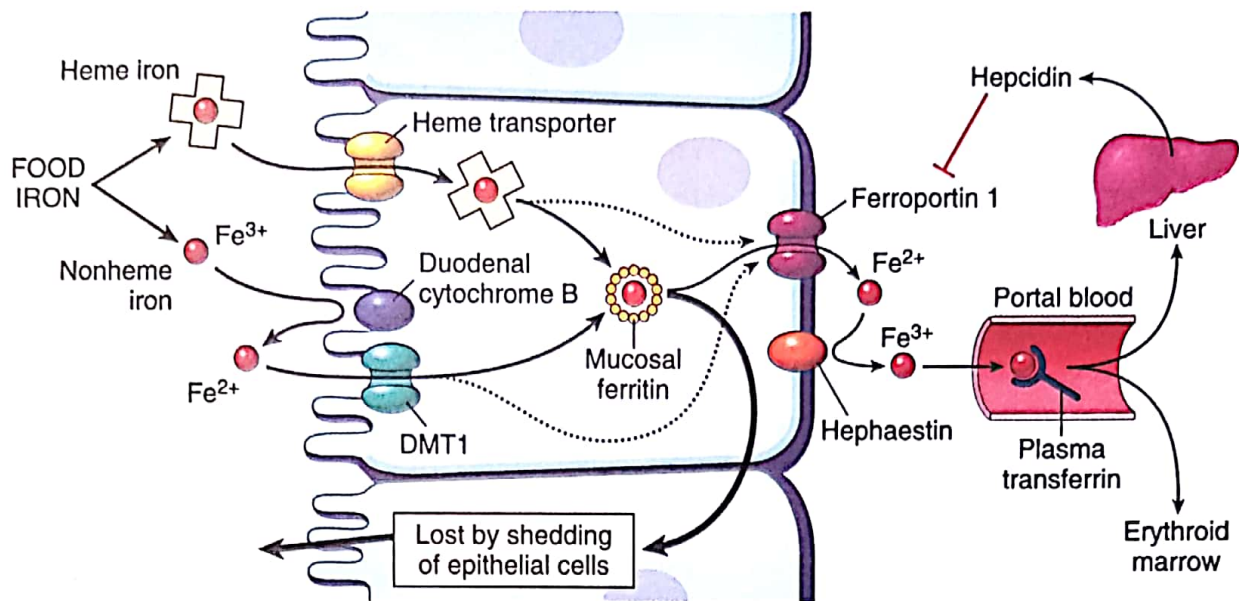
آهن در دئودنوم جذب می شود (شکل ۹-۱۱). آهن غیرهم در طول هر یک از دو غشای رآسی و قاعده ای جانبی انتروسیت ها توسط حاملین خاصی منتقل می شود. بعد از احیا توسط فریک ردوکتاز، آهن فروس (Fe^{2+}) توسط ناقل فلزی دوظرفیتی نوع ۱ (DMT1) از غشا رآسی عبور می کند. سپس ناقل دوم، فروپورتین، آهن را از عرض غشای قاعده ای جانبی از سیتوپلاسم به پلاسما انتقال می دهد. آهن تازه جذب شده بعداً توسط هپاسیتین و سرولوپلاسمین به آهن فریک (Fe^{3+})، شکلی از آهن که به ترانسفرین متصل می شود، اکسید می گردد. هم DMT1 و هم فروپورتین توزیع وسیعی در بدن داشته و در انتقال آهن در سایر بافت ها نیز دخالت می نمایند. همان طور که در شکل ۹-۱۱ رسم شده است، فقط قسمتی از آهنی که وارد انتروسیت ها می شود، از طریق فروپورتین به ترانسفرین می رسد. بقیه آن در فریتین سیتوپلاسمی ادغام شده و با ریزش سلول های مخاطی از دست می رود.

زمانی که بدن مملو از آهن باشد، قسمت اعظم آهنی که وارد سلول های دئودنوم می شود به فریتین "متصل شده"، در حالی که در صورت کمبود آهن یا وقتی خون سازی غیرمؤثر وجود دارد، انتقال آهن به ترانسفرین پلاسما افزایش می یابد. این تعادل توسط هپسیدین تنظیم می شود که پپتید کبدی کوچکی است که به صورت وابسته به آهن ساخته و ترشح می شود. هپسیدین پلاسما به فروپورتین متصل شده و باعث القا به داخل کشیده شدن و تجزیه آن می گردد؛ بنابراین، در صورتی که غلظت هپسیدین بالا باشد، سطح فروپورتین کاهش یافته و آهن کمتری جذب می شود. برعکس، در صورتی که سطح هپسیدین پایین باشد (مثلاً در جریان هموکروماتوز، فصل ۱۵)، انتقال قاعده ای جانبی آهن افزایش یافته و در نهایت باعث اضافه بار سیستمیک آهن می گردد.

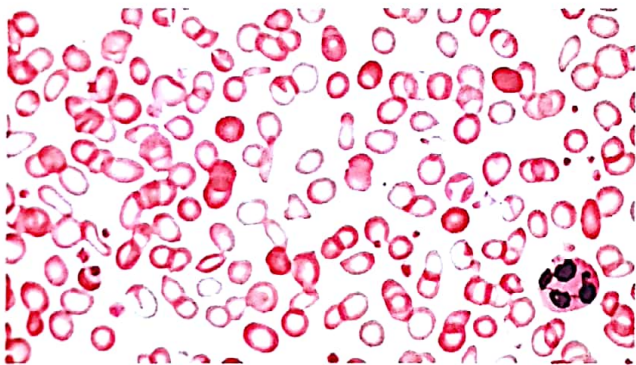
پاتوژنز

کمبود آهن می تواند ناشی از علل مختلفی باشد؛

- از دست دادن مزمن خون مهم ترین دلیل کم خونی فقر آهن در جوامع غربی است؛ شایع ترین مکان های خونریزی عبارتند از مجاری گوارشی (مثل زخم پپتیک، سرطان کولون، بواسیر) و دستگاه تناسلی زنانه (مثل منوراژی، متروراژی، سرطان ها).



شکل ۹-۱۱. تنظیم جذب آهن. برداشت آهن هم و غیر هم توسط سلول پوششی دئودنوم در متن توضیح داده شده است. زمانی که ذخایر آهن بدن پر و فعالیت خونسازی طبیعی باشد، سطح هپسیدین پلاسما بالا است. این وضعیت منجر به تنظیم پایین دستی فروپورتن و گیرافتادن قسمت اعظمی از آهن جذب شده می‌گردد که از طریق ریزش سلول‌های پوششی دئودنوم به درون روده دفع می‌شود. برعکس، وقتی ذخایر آهن بدن کاهش می‌یابد یا زمانی که خونسازی تحریک می‌شود، سطح هپسیدین کاهش و فعالیت فروپورتن افزایش می‌یابد، و منجر به انتقال درصد بیشتری از آهن جذب شده به ترانسفرین پلاسما می‌گردد. DMT1: ناقل فلزی دوظرفیتی ۱.



شکل ۱۰-۱۱. کم‌خونی ناشی از فقر آهن - گستره خون محیطی. به افزایش رنگ‌پریدگی مرکزی اکثر گویچه‌های سرخ توجه کنید. با سلول‌های پر از هموگلوبین و پراکنده‌ای که حاصل انتقال خون اخیر به این بیمار می‌باشند، مقایسه نمایید.

ویژگی‌های بالینی

در اکثر موارد، کم‌خونی فقر آهن معمولاً خفیف و بدون علامت است، تظاهرات غیراختصاصی از قبیل ضعف، بی‌حوصلگی و رنگ‌پریدگی ممکن است در موارد شدید دیده شود. به دنبال کم‌خونی طول کشیده ناهنجاری‌هایی در ناخن‌ها شامل

- در کشورهای در حال توسعه، دریافت کم و زیست دسترسی ضعیف به دلیل برتری رژیم‌های گیاهخواری شایع‌ترین علل کمبود آهن می‌باشند. دریافت کم از طریق رژیم غذایی به ندرت علت کمبود آهن در ایالات متحده است، ولی گاهی در نوزادانی که فقط با شیر تغذیه می‌کنند، فقرا، افراد مسن، و نوجوانانی که غالباً هله هوله می‌خورند، مقصر شناخته می‌شود.
- افزایش نیاز در طی بارداری و شیرخوارگی در سراسر دنیا که با رژیم غذایی معمولی تأمین نمی‌شود.
- سوءجذب ممکن است به دلیل بیماری سلیاک یا بعد از گاسترکتومی روی دهد (فصل ۱۴).

صرف نظر از علت، کمبود آهن به صورت بی‌سر و صدا روی می‌دهد. در ابتدا ذخایر آهن تخلیه شده و باعث کاهش سطح فریتین سرم و فقدان آهن قابل رنگ‌آمیزی در مغز استخوان می‌گردد. به دنبال آن آهن سرم کاهش یافته و ترانسفرین سرم افزایش می‌یابد. در نهایت، ظرفیت ساخت هموگلوبین، میوگلوبین و سایر پروتئین‌های حاوی آهن کاهش یافته و باعث کم‌خونی، اختلال کارایی و عملکرد شناختی و حتی کاهش قدرت ایمنی می‌گردد.

انطباق‌ها در مواجهه با التهاب مزمن نامشخص است؛ ممکن است جهت مهار رشد میکروارگانیسم‌های وابسته به آهن یا برای تقویت جنبه‌های خاص ایمنی میزبان به کار برده شوند.

ویژگی‌های بالینی

همانند کم‌خونی فقر آهن سطح سرمی آهن معمولاً در کم‌خونی ناشی از بیماری مزمن پایین بوده و گویچه‌های سرخ ممکن است کمی هیپوکروم و میکروسیتیک باشند. به هر حال برخلاف کم‌خونی فقر آهن، ذخایر آهن موجود در مغز استخوان افزایش یافته، غلظت سرمی فریتین بالا و ظرفیت کلی اتصال به آهن کاهش یافته می‌باشد. تجویز آهن و اریتروپویتین می‌تواند کم‌خونی را اصلاح نماید ولی فقط درمان مؤثر وضعیت زمینه‌ای اثر درمانی بر روی کم‌خونی خواهد داشت.

کم‌خونی‌های مگالوبلاستیک

دو علت اصلی برای کم‌خونی مگالوبلاستیک کمبود فولات و کمبود ویتامین B₁₂ است. هر دو ویتامین جهت ساخت DNA ضروری بوده و اثرات کمبود آنها بر روی خونسازی، مشابه است. البته علل و نتایج کمبود فولات و ویتامین B₁₂ تفاوت‌های مهمی با یکدیگر دارند.

پاتوژنز

شاه‌علامت ریخت‌شناسی کم‌خونی‌های مگالوبلاستیک وجود مگالوبلاست‌ها است که پیش‌سازهای بزرگ اریتروئید هستند که باعث ایجاد گویچه‌های سرخ به صورت غیرطبیعی بزرگ (ماکروسیت) می‌گردند. اندازه پیش‌سازهای گرانولوسیت‌ها نیز افزایش می‌یابد. زمینه‌ساز این غول‌آسایی سلولی، نقص ساخت DNA است که باعث اختلال بلوغ هسته و تقسیم سلول می‌گردد. از آنجا که ساخت RNA و اجزاء سیتوپلاسمی با سرعتی طبیعی به پیش می‌رود و در نتیجه از هسته پیش می‌افتد، پیش‌سازهای خونساز دچار عدم همزمانی هسته‌ای - سیتوپلاسمی^(۱) می‌گردند. این ناهنجاری بلوغ به چند روش باعث کم‌خونی می‌شود. بسیاری از مگالوبلاست‌ها آنقدر دچار نقص در ساخت DNA شده‌اند که در مغز استخوان دچار آپوپتوز می‌گردند (خونسازی غیرمؤثر). سایرین موفق می‌شوند به گویچه سرخ تکامل یابند، ولی از آنجایی که این امر بعد از تعداد کمی تقسیم سلولی روی می‌دهد، برون‌ده کلی حاصل از این

نازک‌شدن، مسطح شدن و "قاشقی‌شدن" ممکن است دیده شود. یکی از عوارض عجیب ولی مشخص عصبی رفتاری، پیکا است. پیکا تمایل به مصرف مواد غیرغذایی از قبیل خاک یا خاک رس می‌باشد.

در گستره‌های خون محیطی گویچه‌های سرخ میکروسیتیک و هیپوکروم هستند (شکل ۱۰-۱۱). معیارهای تشخیصی عبارتند از کم‌خونی، شاخص‌های RBCهای هیپوکروم و میکروسیتیک، سطح فریتین و آهن پایین سرم، اشباع کم ترانسفرین، افزایش ظرفیت کلی اتصال به آهن و در نهایت پاسخ به درمان با آهن. به دلایل نامشخص، مقدار پلاکت اغلب افزایش یافته است. سطح اریتروپویتین بالاست، ولی پاسخ مغز استخوان به علت کمبود آهن کند می‌باشد؛ بنابراین، سلولاریته مغز استخوان معمولاً تنها اندکی افزایش دارد.

افراد اغلب همراه با کم‌خونی فقر آهن از دنیا می‌روند ولی تقریباً هرگز به علت آن فوت نمی‌کنند. نکته مهم این که در افرادی که دارای تغذیه خوبی هستند، کم‌خونی میکروسیتیک هیپوکروم یک بیماری نیست بلکه بیشتر علامت یک اختلال زمینه‌ای می‌باشد.

کم‌خونی ناشی از بیماری مزمن

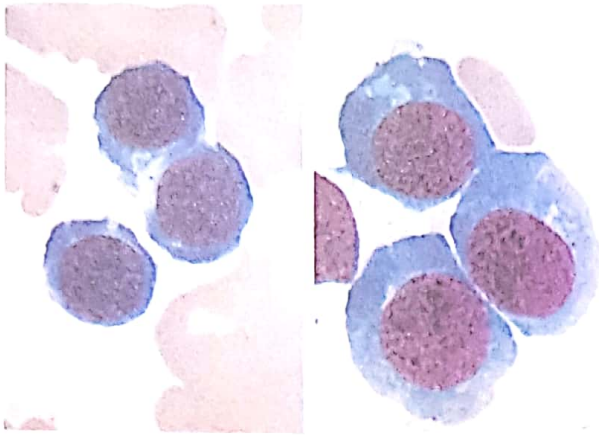
این حالت شایع‌ترین شکل کم‌خونی در بیماران بستری در بیمارستان است. این نوع کم‌خونی در ظاهر مشابه کم‌خونی فقر آهن است ولی ناشی از سرکوب خونسازی به دلیل التهاب سیستمیک می‌باشد. این وضعیت در بسیاری از اختلالات التهابی مزمن دیده می‌شود، که عبارتند از:

- عفونت‌های میکروبی مزمن مثل استئومیلیت، اندوکاردیت باکتریایی و آبسه ریه.
- اختلالات ایمنی مزمن مثل آرتریت روماتوئید و انتریت ناحیه‌ای
- نئوپلاسم‌ها مثل لنفوم هوچکین، کارسینوم ریه و پستان

پاتوژنز

کم‌خونی ناشی از بیماری مزمن از سطح بالای هپسیدین پلاسمای که انتقال آهن به پیش‌سازهای اریتروئیدی را توسط تنظیم کاهشی فروپورترین در ماکروفاژها مهار می‌کند، ناشی می‌شود. سطح بالای هپسیدین به علت سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مثل IL-6 است، که باعث افزایش ساخت هپسیدین کبدی می‌شود. به علاوه، التهاب مزمن، ساخت اریتروپویتین به وسیله کلیه، و کاهش تولید گویچه سرخ توسط مغز استخوان را کند می‌کند. فواید عملکردی این

1- nuclear-cytoplasmic asynchrony



شکل ۱۱-۱۱. مقایسه نروموبلاست‌ها (چپ) و مگالوبلاست‌ها (راست) - آسپیره مغز استخوان، مگالوبلاست‌ها، بزرگتر و دارای هسته نسبتاً نابالغ با کروماتین مشبک ظریف و سیتوپلاسم بازوفیلی فراوان می‌باشند.

باردار و بیماران مبتلا به کم‌خونی همولیزی مزمن) بالاست. فولات تقریباً در تمام غذاها وجود داشته ولی به راحتی با ۱۰ تا ۱۵ دقیقه پختن غذا، تخریب می‌گردد. بنابراین، بهترین منبع فولات سبزیجات و میوه‌های تازه خام می‌باشد. فولات موجود در غذا اغلب به شکل پلی‌گلوتمات بوده و باید به شکل مونوگلوتمات تجزیه شود تا قابل جذب گردد. این تبدیل به وسیله غذاهای اسیدی و مواد موجود در لوبیا و سایر حبوبات مهار می‌شود. فنی‌توئین (دی‌لانتین) و تعداد کمی از داروهای دیگر نیز جذب فولات را مهار می‌کنند، در حالی که سایرین مثل متوترکسات، متابولیسیم آن را مهار می‌کنند. محل اصلی جذب روده‌ای ثلث فوقانی روده باریک است؛ بنابراین، اختلالات سوءجذب که این قسمت روده را درگیر می‌کنند، مثل بیماری سلیاک و اسپرو گرمسیری، می‌توانند دریافت فولات را مختل کنند.

پاتوژنز

متابولیسم و عملکرد فولات پیچیده است. در اینجا، توجه به این نکته کافی است که بعد از جذب، فولات در خون بیشتر به صورت مونوگلوتمات منتقل می‌شود. درون سلول به مشتقات بیشتری متابولیزه شده ولی تبدیل آن از دی‌هیدروفولات به تتراهیدروفولات توسط آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز اهمیت زیادی دارد. تتراهیدروفولات به عنوان یک گیرنده و دهنده واحدهای تک‌کربنی در واکنش‌های مختلفی برای ساخت

پیش‌سازها کاهش می‌یابد. پیش‌سازهای گرانولوسیت‌ها و پلاکت‌ها نیز درگیر هستند (البته نه به همان شدت) و اکثر مبتلایان دچار پان‌سیتوپنی (کم‌خونی، ترومبوسیتوپنی و گرانولوسیتوپنی) می‌گردند.

ریخت‌شناسی

نماهای ریخت‌شناسی خاصی در تمام اشکال کم‌خونی‌های مگالوبلاستیک مشترک هستند. مغز استخوان کاملاً پرسلول و شامل پیش‌سازهای مگالوبلاستیک بی‌شماری است. مگالوبلاست‌ها از پیش‌سازهای اریترئیدی طبیعی (نروموبلاست‌ها) بزرگتر بوده و کروماتین هسته‌ای رشته‌ای ظریف (مطرح کننده عدم بلوغ هسته) دارند (شکل ۱۱-۱۱). وقتی مگالوبلاست‌ها تمایز یافته و هموگلوبین‌دار می‌شوند، هسته دارای کروماتین ظریف خود را حفظ کرده و نمی‌توانند دچار تراکم کروماتین مشخصه نروموبلاست گردند. پیش‌سازهای گرانولوسیتی نیز دچار عدم همزمانی هسته‌ای - سیتوپلاسمی شده و متمایلویت‌های غول‌پیکری ایجاد می‌نمایند. مگاکاریوسیت‌ها نیز ممکن است به صورت غیرطبیعی بزرگ بوده و هسته‌های چندلوبی عجیب داشته باشند.

اولین تغییر در خون محیطی حضور نوتروفیل‌های هیپرسمگمانته است که قبل از آغاز کم‌خونی دیده می‌شوند. به صورت طبیعی، هسته نوتروفیل‌ها سه یا چهار لوب دارد ولی نوتروفیل‌ها در کم‌خونی‌های مگالوبلاستیک اغلب دارای پنج یا تعداد بیشتری لوب می‌باشند. RBCها به صورت معمول شامل ماکروواالوسیت‌های بزرگ و تخم‌مرغی شکل بوده که MCV آنها اغلب بیش از ۱۱۰ fL می‌باشد (مقدار طبیعی آن ۹۲-۸۲ fL است). هر چند که ماکروسیت‌ها هیپرکروماتیک به نظر می‌رسند، در واقع MCHC آنها طبیعی است. پلاکت‌های بزرگ و بدشکل نیز ممکن است وجود داشته باشند. تغییرات ریخت‌شناسی در سایر دستگاه‌ها، مخصوصاً دستگاه گوارش نیز رخ داده، باعث تعدادی از تظاهرات بالینی می‌گردد.

کم‌خونی ناشی از فقر فولات (اسید فولیک)

کم‌خونی مگالوبلاستیک ثانویه به کمبود فولات ناشایع است، ولی ذخایر مرزی فولات به طور معمول حتی در افراد ظاهراً سالم نیز دیده می‌شود. خطر کمبود فولات قابل توجه بالینی در کسانی که رژیم غذایی نامناسبی دارند (فقر اقتصادی، تهیدستی و سالمندی) یا نیازهای متابولیک افزایش یافته‌ای دارند (زنان

انتروسیت‌ها عبور کرده و به ترانس‌کوبالامین پلاسما متصل می‌شود، که آن را به کبد و سایر سلول‌های بدن انتقال می‌دهد.

پورین‌ها و تیمیدیل‌ها، که اجزاء سازنده DNA هستند، عمل می‌کند. کمبود فولات باعث نقص در تکثیر DNA شده که مشخصه کم‌خونی مگالوبلاستیک می‌باشد.

پاتوژنز

اختلال جذب طولانی‌مدت، علت اصلی و مهم اکثر موارد کمبود ویتامین B₁₂ است. ویتامین B₁₂ به مقدار زیادی در تمامی غذاهای حیوانی مثل تخم‌مرغ و محصولات لبنی وجود داشته و در برابر پختن و جوشیدن مقاوم است. حتی آلودگی باکتریایی آب و غذاهای غیرحیوانی باعث تأمین مقادیر کافی از این ویتامین می‌گردند. در نتیجه، کمبود ناشی از رژیم غذایی نادر بوده و فقط در گیاهخواران مطلق دیده می‌شود. به دنبال جذب ویتامین B₁₂، بدن به صورت بسیار کارآمدی از آن استفاده می‌کند. این ویتامین در کبد، که به صورت طبیعی دارای ذخایر کافی جهت تأمین نیاز بدن برای ۵ تا ۲۰ سال است، ذخیره می‌گردد.

کم‌خونی وخیم شایع‌ترین علت کمبود ویتامین B₁₂ است. به نظر می‌رسد که این بیماری ناشی از یک واکنش خودایمنی بر ضد سلول‌های پاریتال و خود عامل داخلی است که باعث آتروفی مخاط معده می‌گردد (فصل ۱۴). چندین یافته به نفع مبنای خودایمنی آن است:

- اتوانتی‌بادی‌ها در سرم و شیرۀ معده بسیاری از مبتلایان وجود دارند. سه نوع آنتی‌بادی یافت شده‌اند: آنتی‌بادی‌های کانالیکولی پاریتال، که به سلول‌های پاریتال مخاط متصل می‌شوند؛ آنتی‌بادی‌های بلوک کننده، که اتصال ویتامین B₁₂ به عامل داخلی را بلوک می‌کنند؛ و آنتی‌بادی‌های مجموعه عامل داخلی - B₁₂، که مانع اتصال مجموعه به کوبولین می‌گردند.
- کم‌خونی وخیم به صورت شایع به صورت هم‌زمان با سایر بیماری‌های خودایمنی مثل تیروئیدیت هاشیموتو، بیماری آدیسون و دیابت شیرین نوع یک رخ می‌دهد.
- آنتی‌بادی‌های سرمی بر ضد عامل داخلی اغلب در مبتلایان به سایر بیماری‌های خودایمنی دیده می‌شود. سوءجذب مزمن ویتامین B₁₂ به دنبال گاسترکتومی (که منجر به از دست رفتن سلول‌های تولیدکننده عامل داخلی می‌شود) یا برداشتن ایلئوم (که مانع از جذب مجموعه عامل داخلی - B₁₂ می‌شود) و در اختلالات قسمت انتهایی ایلئوم (مثل بیماری کرون، اسپرو گرمسیری و بیماری ویپل) نیز دیده می‌شود. آتروفی معده و آکلریدری به خصوص در افراد

ویژگی‌های بالینی

شروع کم‌خونی کمبود فولات بی‌سر و صدا و همراه با علائم غیراختصاصی مثل ضعف و خستگی‌پذیری می‌باشد این تابلوی بالینی ممکن است به دلیل کمبود همزمان سایر ویتامین‌ها به خصوص در افراد الکلی عارضه‌دار شود. از آنجا که مجرای گوارش همانند دستگاه خون‌ساز محل بازچرخش سریع سلولی است، علائم مرتبط با دستگاه گوارش، مانند زخم زبانی، شایع می‌باشند. برخلاف کمبود ویتامین B₁₂، ناهنجاری‌های عصبی رخ نمی‌دهد.

تشخیص کم‌خونی مگالوبلاستیک به راحتی براساس بررسی گسترۀ خون محیطی و مغز استخوان داده می‌شود. افتراق کم‌خونی ناشی از کمبود فولات از کمبود ویتامین B₁₂ با اندازه‌گیری سطح سرمی و سطح فولات و ویتامین B₁₂ موجود در RBC امکان‌پذیر خواهد بود.

کم‌خونی ناشی از کمبود ویتامین B₁₂ (کوبالامین): کم‌خونی وفیم

سطوح ناکافی ویتامین B₁₂ (یا کوبالامین) باعث کم‌خونی مگالوبلاستیک می‌شود که مشابه کمبود فولات است. اگرچه کمبود ویتامین B₁₂ باعث ایجاد اختلال دمیلینیزان اعصاب محیطی و طناب نخاعی می‌گردد. دلایل مختلفی برای کمبود ویتامین B₁₂ وجود دارد. واژه کم‌خونی وخیم^(۱)، یادگار روزهایی که علت و درمان این وضع ناشناخته بود، به کمبود ویتامین B₁₂ مربوط می‌شود که ناشی از نقص عامل داخلی^(۲) است. عامل داخلی نقش مهمی در جذب ویتامین B₁₂، فرآیند چند مرحله‌ای پیچیده‌ای که به ترتیب زیر روی می‌دهد، دارد:

۱. هضم پپتیک باعث آزاد شدن ویتامین B₁₂ موجود در رژیم غذایی شده که باعث اتصال آن به پروتئین بزاقی به نام هاپتوکورین می‌گردد.
۲. مجموعه هاپتوکورین - B₁₂ به دوازدهه منتقل شده و توسط پروتئازهای پانکراسی فرآوری می‌شود؛ این امر باعث آزاد شدن B₁₂ شده که به عامل داخلی مترشح از سلول‌های پاریتال مخاط فوندوس معده متصل می‌گردد.
۳. مجموعه عامل داخلی - B₁₂ به قسمت انتهایی ایلئوم انتقال یافته و به کوبولین، گیرنده عامل داخلی، متصل شده و توسط انتروسیت‌ها برداشته می‌شود.
۴. ویتامین B₁₂ جذب شده از غشاهای قاعده جانبی

بنیادی میلوئید چند ظرفیتی سرکوب شده و این امر باعث نارسایی مغز استخوان و پانسیتوپنی می‌گردد. نباید کم‌خونی آپلاستیک را با آپلازی خالص گویچه سرخ که در آن تنها سلول‌های بنیادی اریتروئید درگیر هستند و تنها تظاهر آن کم‌خونی است، اشتباه کرد.

پاتوژنز

در بیش از نیمی از موارد، علت کم‌خونی آپلاستیک ایدیوپاتیک است. در سایر موارد، مواجهه با عوامل میلوتوکسیک شناخته شده مثل داروها یا مواد شیمیایی شناسایی می‌شود. آسیب مغز استخوان ناشی از بعضی عوامل قابل پیش‌بینی، وابسته به دوز و برگشت‌پذیر است. از جمله این عوامل می‌توان داروهای ضد سرطان (مثل عوامل آلکیلان و آنتی‌میتوئیت‌ها)، بنزن و کلرامفنیکل را نام برد. در سایر موارد سمیت مغز استخوان به صورت یک واکنش "ایدیوسنکراتیک" یا افزایش حساسیت به دوزهای کم داروهای میلوتوکسیک شناخته شده (مثل کلرامفنیکل) یا نسبت به داروهایی از قبیل سولفونامیدها است که در سایر افراد میلوتوکسیک نیست. کم‌خونی آپلاستیک گاهی به دنبال عفونت‌های خاص ویروسی، اغلب هپاتیت ویروسی اکتسابی از اجتماع، ایجاد می‌شود. ویروس اختصاصی مسؤول آن ناشناخته است. ویروس‌های هپاتیت A، B و C متهم نیستند. آپلازی مغز استخوان به تدریج در طی چند ماه بعد از بهبود هپاتیت روی می‌دهد و سیر کشنده‌ای را طی می‌کند.

وقایع پاتوژنیک منجر به نارسایی مغز استخوان ناشناخته است ولی به نظر می‌رسد سلول‌های T خود واکنشی نقش مهمی ایفا می‌کنند. این امر توسط انواع اطلاعات تجربی و تجارب بالینی که نشان می‌دهند حدود ۸۰-۷۰٪ مبتلایان به کم‌خونی آپلاستیک به درمان سرکوبگر ایمنی بر ضد سلول‌های T پاسخ می‌دهند، مورد حمایت قرار می‌گیرد. حوادثی که باعث به راه‌افتادن حمله سلول‌های T به سلول‌های بنیادی مغز استخوان می‌شود، کمتر شناخته شده‌اند. احتمالاً آنتی‌ژن‌های ویروسی، هاپتن‌های مشتق از داروها و/یا آسیب ژنتیکی باعث ایجاد آنتی‌ژن‌های جدیدی درون سلول‌های بنیادی می‌گردد که هدف سیستم ایمنی قرار می‌گیرند.

شرایط ژنتیکی نادر ولی جالبی وجود دارند که با نارسایی مغز استخوان همراهند. ۵ تا ۱۰٪ از بیماران مبتلا به کم‌خونی آپلاستیک «اکتسابی» نقایص ارثی در تلومراز دارند که همان طور که می‌دانید برای حفظ و پایداری

مسن‌تر با تولید اسیدوپپسین که جهت آزادشدن ویتامین B₁₂ از شکل متصل موجود در رژیم غذایی لازم است، تداخل می‌نماید.

نقایص متابولیک مسؤول ایجاد کم‌خونی با متابولیسم فولات درهم پیچیده‌اند. ویتامین B₁₂ جهت بازیافت تتراهیدروفولات، شکلی از فولات مورد نیاز جهت ساخت DNA، لازم است. همان طور که از این ارتباط انتظار می‌رود کم‌خونی ناشی از کمبود ویتامین B₁₂ با تجویز فولات قابل برگشت است. برعکس، تجویز فولات از علائم عصبی جلوگیری نکرده و ممکن است باعث تشدید آن گردد. ضایعات عصبی اصلی همراه با کمبود ویتامین B₁₂ عبارتند از دمیالینیزاسیون ستون‌های خلفی و جانبی طناب نخاعی که گاهی اوقات در اعصاب محیطی آغاز می‌شوند. با گذشت زمان، ممکن است دژنراسیون آکسونی اضافه شود. شدت تظاهرات عصبی به میزان کم‌خونی، ارتباطی ندارد. در واقع، بیماری عصبی ممکن است در غیاب کم‌خونی مگالوبلاستیک واضح روی دهد.

ویژگی‌های بالینی

تظاهرات کمبود ویتامین B₁₂ غیراختصاصی است. همانند سایر کم‌خونی‌ها، رنگ‌پریدگی، خستگی‌پذیری و در موارد شدید، تنگی نفس و حتی نارسایی احتقانی قلب دیده می‌شود. افزایش تخریب پیش‌سازهای اریتروئید ممکن است باعث ایجاد یرقان خفیفی گردد. علائم و نشانه‌های گوارشی مشابه کمبود فولات است. بیماری طناب نخاعی به صورت بی‌حسی متقارن همراه با گزگز و سوزش دست‌ها و پاها، و در ادامه عدم تعادل در راه‌رفتن و از دست‌دادن حس وضعیت مخصوصاً در انگشتان پا نمایان می‌شود. هر چند که کم‌خونی به خوبی به تجویز ویتامین B₁₂ تزریقی پاسخ می‌دهد، تظاهرات عصبی اغلب بهبود نمی‌یابند. همان طور که در فصل ۱۴ بحث شد، مبتلایان به کم‌خونی وخیم، خطر بالاتری جهت ابتلا به کارسینوم معده دارند.

خصوصیات تشخیصی کم‌خونی وخیم عبارتند از: (۱) سطح سرمی پایین ویتامین B₁₂، (۲) سطح سرمی طبیعی یا بالای فولات، (۳) آنتی‌بادی‌های سرمی بر ضد عامل داخلی، (۴) کم‌خونی مگالوبلاستیک متوسط تا شدید، (۵) لکوپنی به همراه حضور گرانولوسیت‌های هیپرسگمانته و (۶) پاسخ رتیکولوسیتی قابل توجه (در طی ۳-۲ روز) به تجویز ویتامین B₁₂ تزریقی.

کم‌خونی آپلاستیک

کم‌خونی آپلاستیک اختلالی است که در جریان آن سلول‌های

مؤثرترین شکل درمان، پیوند مغز استخوان است که مخصوصاً در مورد بیماران جوانتر از ۴۰ سال که خون دریافت نکرده باشند، به کار می‌رود. انتقال خون باعث حساس شدن بیمار به آلوآنتی‌ژن‌هایی می‌شود که احتمال رد پیوند مغز استخوان را بسیار بالا می‌برد. بنابراین، باید در افرادی که واجد شرایط پیوند مغز استخوان هستند به حداقل رسانده شود. پیوند موفق به نیازمند "آماده‌سازی محیط" توسط تابش اشعه با مقادیر بالای سرکوبگر ایمنی یا شیمی درمانی است، که باعث تقویت این نظریه می‌شود که خودایمنی نقش مهمی در بیماری دارد. همان طور که قبلاً ذکر شد، بیمارانی که کاندید مناسبی جهت پیوند نباشند، اغلب از درمان‌های سرکوب کننده ایمنی سود می‌برند.

کم‌خونی میلوپتیزیک^(۱)

این شکل کم‌خونی ناشی از جایگزینی وسیع مغز استخوان توسط تومورها یا سایر ضایعات می‌باشد. این وضعیت معمولاً در جریان سرطان متاستاتیک پستان، ریه یا پروستات دیده می‌شود. سایر سرطان‌ها، سل پیشرفته، اختلالات ذخیره چربی و استئواسکلروز نیز می‌توانند نمای بالینی مشابهی ایجاد کنند. تظاهرات اصلی عبارتند از کم‌خونی و ترومبوسیتوپنی. در کل، رده گویچه‌های سفید کمتر مبتلا می‌شوند. به صورت مشخص، RBCهای بدشکل مشابه قطره اشک، در خون محیطی دیده می‌شود. پیش‌سازهای نابالغ گرانولوسیتی و اریتروسیتی نیز ممکن است دیده شود (لکواریتروبلاستوز) همچنین لکوسیتوز خفیفی وجود دارد. درمان، شامل درمان بیماری زمینه‌ای می‌باشد.

خلاصه

کم‌خونی‌های ناشی از کاهش خونسازی

کم‌خونی فقر آهن

- دریافت ناکافی آهن یا خونریزی مزمن باعث ساخت ناکافی هموگلوبین و ایجاد گویچه‌های سرخ هیپوکروم و میکروسیتیک می‌شود.

کم‌خونی ناشی از بیماری مزمن

- ناشی از تولید سبایتوکاین‌های التهابی است که باعث افزایش سطح هپسیدین و در نتیجه گیرافتادن آهن در ماکروفاژها شده، و تولید اریتروپویتین را نیز سرکوب می‌کند.

1- myelophthisic anemia

کروموزوم‌ها مورد نیاز است. فرض می‌شود که نقص در تلومراز منجر به پیری زودرس سلول‌های بنیادی خون‌ساز می‌گردد. جالبتر اینکه، سلول‌های مغز استخوان در ۵۰٪ موارد تک‌گیر نیز به طور نامعمولی تلومرهای کوتاهی دارند، احتمالاً به عنوان نتیجه‌ای از نقایص تاکنون کشف نشده در تلومراز، یا رونویسی بیش از حد سلول‌های بنیادی خون‌ساز، که ممکن است باعث پیری زودرس آنها گردد. برخی کودکان مبتلا به کم‌خونی فانکونی، یک اختلال ارثی ترمیم DNA، نیز دچار آپلازی مغز استخوان می‌گردند.

ریخت شناسی

مغز استخوان در جریان کم‌خونی آپلاستیک به صورت نمادین کم سلول بوده و بیش از ۹۰٪ فضای بین تیغه‌های استخوانی توسط چربی اشغال شده است. این سلولاریته محدود نیز اغلب فقط حاوی لنفوسیت و پلاسماسل می‌باشد. کم‌خونی می‌تواند باعث تغییر چربی در کبد شود. ترومبوسیتوپنی و گرانولوسیتوپنی می‌تواند به ترتیب باعث خونریزی و عفونت باکتریایی گردد. نیاز به انتقال خون می‌تواند در نهایت منجر به هموسیدروز گردد.

سیر بالینی

کم‌خونی آپلاستیک افرادی از تمام گروه‌های سنی و هر دو جنس را مبتلا می‌کند. کم‌خونی که به آهستگی پیشرفت می‌کند باعث ایجاد ضعف، رنگ‌پریدگی و تنگی نفس می‌گردد. ترومبوسیتوپنی اغلب باعث پتشی و اکیموز می‌شود. گرانولوسیتوپنی ممکن است با عفونت‌های خفیف مداوم و مکرر یا شروع ناگهانی تب و لرز و خستگی مفرط تظاهر نماید. افتراق کم‌خونی آپلاستیک از کم‌خونی ناشی از ارتشاح مغز استخوان (کم‌خونی میلوپتیزیک)، "لوسمی آلوسمیک" و بیماری‌های گرانولومایی، که ممکن است تظاهرات بالینی مشابهی داشته باشند ولی به راحتی با بررسی مغز استخوان از هم افتراق داده می‌شوند، مهم است. کم‌خونی آپلاستیک ایجاد اسپلنومگالی نمی‌کند؛ در صورتی که وجود داشته باشد، تشخیص دیگری باید در نظر گرفته شود. به صورت معمول، گویچه‌های سرخ نرموسیتیک یا به طور خفیفی ماکروسیتیک و نرموکروم می‌باشند. تعداد رتیکولوسیت‌ها کاهش یافته است (رتیکولوسیتوپنی).

پیش‌آگهی غیرقابل پیش‌بینی است. قطع داروها گاهی باعث بهبود می‌شود، ولی این مسئله یک استثناء می‌باشد. اشکال نهان‌زاد در صورت عدم درمان پیش‌آگهی بدی خواهند داشت.

پلی‌سیتمی نسبی از دهیدراتاسیون، از قبیل محرومیت از آب، استفراغ طولانی‌مدت، اسهال یا استفاده بیش از حد از داروهای مدر ناشی می‌شود. پلی‌سیتمی مطلق وقتی افزایش توده RBC ناشی از تکثیر خودمختار سلول‌های بنیادی اریتروئیدی باشد، به عنوان اولیه، و وقتی تکثیر پیش‌سازهای RBC در پاسخ به افزایش اریتروپوئیتین است به عنوان ثانویه تعریف می‌شود. پلی‌سیتمی اولیه (پلی‌سیتمی ورا) اختلال تکثیر نئوپلاسمی و دودمانی پیش‌سازهای میلوئیدی است که در ادامه این فصل بحث می‌شود. افزایش اریتروپوئیتین که در پلی‌سیتمی مطلق ثانویه دیده می‌شود، دلایل مختلفی دارد (جدول ۵-۱۱).

جدول ۵-۱۱. طبقه‌بندی پلی‌سیتمی براساس پاتوفیزیولوژی

نسبی
کاهش حجم پلاسما (تغلیظ خون)
مطلق
اولیه
تکثیر غیرطبیعی سلول‌های بنیادی میلوئید، سطح اریتروپوئیتین طبیعی یا پایین (پلی‌سیتمی ورا)، جهش‌های فعال‌کننده ارثی در گیرنده اریتروپوئیتین (نادر)
ثانویه
افزایش سطح اریتروپوئیتین
تطابقی: بیماری ریوی، زندگی در ارتفاعات، بیماری قلبی سیانوتیک
پارانتوبلاستیک: تومورهای مترشحه اریتروپوئیتین (مثل کارسینوم سلول کلیوی، کارسینوم هپاتوسلولار، همانژیوبلاستوم مخچه‌ای)
استفاده پنهانی: ورزشکاران رشته‌های سنگین

کم‌خونی مگالوبلاستیک

- ناشی از کمبود فولات یا ویتامین B12 است که باعث ساخت ناکافی تیمیدین و تکثیر ناقص DNA می‌گردد.
- نتایج عبارتند از پیش‌سازهای خونساز بزرگ غیرطبیعی (مگالوبلاست‌ها)، خونسازی غیرمؤثر، کم‌خونی ماکروسیتیک، و (در بیشتر موارد) پان‌سیتوپنی.

کم‌خونی آپلاستیک

- ناشی از نارسایی مغز استخوان (هیپوسلولاریتی) به دلایل مختلف از قبیل مواجهه با سموم و پرتوتابی، واکنش‌های ایدیوسنکراتیک نسبت به داروها و ویروس‌ها و نقایص ارثی ترمیم DNA و آنزیم تلومراز می‌باشد.

کم‌خونی میلوپتیزیک

- ناشی از جایگزینی مغز استخوان توسط فرآیندهای ارتشاحی از قبیل کارسینوم متاستاتیک و بیماری‌های گرانولومی می‌باشد.
- منجر به رهاشدن پیش‌سازهای اولیه اریتروئید و گرانولوسیتی (لکواریتروبلاتوز) و ظهور RBCهای قطره اشکی در خون محیطی می‌شود.

پلی‌سیتمی

پلی‌سیتمی، یا اریتروسیتوز، به معنی افزایش گویچه‌های سرخ در هر واحد حجم خون محیطی می‌باشد، که معمولاً با افزایش غلظت هموگلوبین همراه است. پلی‌سیتمی می‌تواند مطلق (وقتی افزایش کلی توده RBC وجود دارد) یا نسبی باشد.

اختلالات گویچه‌های سفید

اختلالات غیرنئوپلاسمی گویچه‌های سفید

لکوپنی

لکوپنی معمولاً از کاهش گرانولوسیت‌ها که بیشترین گویچه‌های سفید موجود در گردش خون می‌باشند، ناشی می‌شود. لنفوپنی بسیار ناشایع‌تر است و معمولاً همراه با بیماری‌های نقص ایمنی مادرزادی، عفونت پیشرفته با ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV)، و درمان با مقادیر بالای کورتیکواستروئید می‌باشد. در اینجا فقط لکوپنی‌های شایع‌تری که گرانولوسیت‌ها را درگیر

اختلالات گویچه‌های سفید شامل کاهش تعداد (لکوپنی) و تکثیر آنهاست که این تکثیر می‌تواند واکنشی یا نئوپلاسمی باشد. تکثیر واکنشی در پاسخ به یک بیماری زمینه‌ای اولیه و اغلب میکروبی شایع است. اختلالات نئوپلاسمی ناشایع‌تر و وخیم‌تر می‌باشند: این اختلالات مسؤول حدود ۹٪ تمام مرگ‌های ناشی از سرطان در بالغین و ۴۰٪ در کودکان کوچکتر از ۱۵ سال می‌باشند.

ما در این مبحث در ابتدا بعضی اختلالات غیرنئوپلاسمی را توضیح داده و سپس به شرح مفصل تکثیرهای بدخیم گویچه‌های سفید می‌پردازیم.

مگاکاریوپوئز طبیعی باشد ولی اکثر داروهای میلوئوکسیک، تمام اجزاء مغز استخوان را مبتلا می کنند.

ویژگی های بالینی

علائم اولیه اغلب به صورت بی حالی و لرز و تب همراه با ضعف مشخص و خستگی پذیری می باشد. عفونت ها مشکل عمده ای می باشند که به صورت ضایعات زخمی و نکروزه لثه، کف دهان، مخاط گونه، حلق یا سایر مناطق درون حفره دهان ایجاد می شوند (آنزین آگرانولوسیتی). به علت فقدان لکوسیت ها، این ضایعات اغلب حاوی توده های بزرگ یا سطوحی از میکروارگانیزم ها می باشند. علاوه بر حذف داروی مسبب و کنترل عفونت، درمان ممکن است شامل تجویز عامل محرک دودمان گرانولوسیتی نیز باشد که تولید نوتروفیل ها توسط مغز استخوان را تحریک می نماید.

جدول ۶-۱۱. علل لکوسیتوز

لکوسیتوز نوتروفیلی
عفونت های باکتریایی حاد (مخصوصاً آنها که ناشی از ارگانیزم های چرک زا می باشند)، التهاب استریل مثلاً ناشی از نکروز بافت (انفارکتوس میوکاردا، سوختگی)
لکوسیتوز ائوزینوفیلی (ائوزینوفیلی)
اختلالات آلرژیک مثل آسم، تب یونجه، بیماری های پوستی آلرژیک (مثل پمفیگوس، درماتیت هریتی فورم)، عفونت های انگلی، واکنش های دارویی، بدخیمی های خاص (مثل بیماری هوچکین و بعضی لنفوم های غیر هوچکین)، اختلالات کلاژن واسکولار و بعضی واسکولیت ها، بیماری اتروآمبولیک (گذرا)
لکوسیتوز بازوفیلی (بازوفیلی)
نادر، اغلب مطرح کننده یک بیماری میلوپرولیفراتیو (مثل لوسمی میلوژن مزمن)
مونوسیتوز
عفونت های مزمن (مثل سل)، اندوکاردیت باکتریایی، ریکتز یوز و مالاریا، بیماری های کلاژن واسکولار (مثل لوپوس اریتماتوی سیستمیک) و بیماری های التهابی روده (مثل کولیت زخمی)
لنفوسیتوز
همراه با مونوسیتوز در بسیاری از اختلالات همراه با تحریک مزمن ایمنی (مثل سل، پروسلوز)، عفونت های ویروسی (مثل هپاتیت A، سیتومگالوویروس، ویروس ابشتین بار)، عفونت بوردتلا پرتویس

می کنند، مورد بحث قرار می گیرند.

نوتروپنی / آگرانولوسیتوز

کاهش تعداد گرانولوسیت های موجود در خون به عنوان نوتروپنی، یا در صورت شدت آن آگرانولوسیتوز نامیده می شود. مبتلایان به نوتروپنی مستعد عفونت های باکتریایی و قارچی بوده که می تواند باعث مرگ آنها گردد. خطر عفونت زمانی که تعداد نوتروفیل به کمتر از $500 \text{ cell}/\mu\text{L}$ برسد، به شدت افزایش می یابد.

پاتوژنز

سازوکارهای مسبب نوتروپنی به طور کلی به دو گروه تقسیم می شوند:

● **کاهش تولید گرانولوسیت.** موارد دارای اهمیت بالینی کاهش گرانولوپوئز اغلب به دلیل نارسایی مغز استخوان (همانند کم خونی آپلاستیک)، جایگزینی وسیع مغز استخوان توسط تومور (مثل لوسمی ها)، یا شیمی درمانی سرطان رخ می دهد. از طرف دیگر، بعضی انواع نوتروپنی ها به صورت مجزا روی داده که در این صورت فقط تمایز پیش سازهای گرانولوسیتی تحت تأثیر قرار گرفته است. این اشکال نوتروپنی اغلب ناشی از داروهای خاص یا به صورت ناشایع تر ناشی از تکثیر نئوپلاسمی سلول های T سیتوتوکسیک و سلول های کشنده طبیعی (NK) می باشند.

● **افزایش تخریب گرانولوسیت.** این امر می تواند به دنبال آسیب با واسطه ایمنی (که در بعضی موارد داروها آغازگر آن می باشند) یا افزایش مصرف محیطی در عفونت های شدید باکتریایی، قارچی یا ریکتز یایی رخ دهد. طحال بزرگ نیز می تواند باعث به دام افتادن و برداشت تسریع شده نوتروفیل ها گردد.

ریخت شناسی

تغییرات مغز استخوان به علت زمینه ای نوتروپنی بستگی دارد. افزایش سلول های موجود در مغز استخوان زمانی که نوتروپنی ناشی از تخریب بیش از حد نوتروفیل های بالغ یا گرانولوپوئز غیر مؤثر، مثلاً در کم خونی مگالوبلاستیک، باشد، دیده می شود. برعکس، عواملی مثل داروهایی که باعث نوتروپنی می شوند، با سرکوبی گرانولوسیتوپوئز، و در نتیجه با کاهش تعداد پیش سازهای گرانولوسیتی همراهند. در مواردی که عامل مسبب به صورت اختصاصی گرانولوسیت ها را مبتلا نماید، ممکن است اریتروپوئز و

لکوسیتوز و واکنشی

تعداد کمی از سلول‌ها، عفونت لیتیک بوده، منجر به تکثیر ویروس و حتی لیز سلول همراه با رهاشدن ویرون می‌گردد. در بیشتر سلول‌ها، عفونت همراه با تکثیر ویروس نبوده و ویروس به شکل نهفته و به صورت یک اپیزوم خارج کروموزومی باقی می‌ماند. سلول‌های B مبتلا به عفونت نهفته EBV، در نتیجه عملکرد پروتئین‌های متعدد EBV دچار فعال‌شدن و تکثیر چنددومانی می‌گردند (فصل ۵). این سلول‌ها در گردش خون منتشر شده و آنتی‌بادی‌هایی با چندین خصوصیت تولید می‌کنند که شامل آنتی‌بادی‌های شناخته شده هتروفیل ضد RBC گوسفند می‌باشند که در آزمون‌های تشخیصی منونوکلئوز شناسایی می‌شوند. در جریان عفونت حاد، EBV در بزاق پخش می‌شود؛ مشخص نیست که منبع این ویروس سلول‌های پوششی اوروفارنکس هستند یا سلول‌های B.

یک پاسخ ایمنی طبیعی در کنترل تکثیر سلول‌های B آلوده به EBV و گسترش ویروس بسیار مهم است. در مراحل اولیه بیماری، آنتی‌بادی‌های IgM بر ضد آنتی‌ژن‌های کپسید ویروسی ایجاد می‌شوند. سپس پاسخ سرولوژی به آنتی‌بادی‌های IgG تغییر پیدا کرده، که برای تمام طول عمر فرد باقی می‌ماند. عامل مهم‌تر در کنترل تکثیر سلول B مبتلا به EBV، سلول‌های $CD8^+ T$ و سلول‌های NK می‌باشند. سلول‌های T سیتوتوکسیک اختصاصی ویروس به صورت لنفوسیت‌های آتیپیک موجود در گردش خون می‌باشند، این یافته مشخصه منونوکلئوز حاد می‌باشد. در افرادی که از سایر جهات سالمند، پاسخ ایمنی هومورال و سلولی کاملاً تکامل یافته در برابر EBV از انتشار ویروس جلوگیری می‌کنند. هر چند در بیشتر موارد، تعداد کمی از سلول‌های B مبتلا به EBV آلوده نهفته از پاسخ ایمنی گریخته و در تمام طول زندگی بیمار پایدار باقی می‌مانند. همان طور که می‌بینیم، نقص ایمنی سلول T در میزبان می‌تواند باعث عوارض وخیمی گردد.

افزایش تعداد گویچه‌های سفید در خون در انواع وضعیت‌های التهابی ناشی از تحریکات میکروبی و غیرمیکروبی شایع می‌باشد. لکوسیتوزها نسبتاً غیراختصاصی بوده و براساس دسته خاص گویچه سفید درگیر، طبقه‌بندی می‌شوند (جدول ۶-۱۱). همان طور که بعداً بحث می‌شود، در بعضی موارد لکوسیتوز واکنشی می‌تواند لوسمی را تقلید نماید. این واکنش‌های "شبه‌لوسمی" را باید از بدخیمی‌های حقیقی گویچه‌های سفید افتراق داد. مونونوکلئوز عفونی، به دلیل سندرم مجزایی که به همراه لنفوسیتوز ایجاد می‌کند باید به صورت جداگانه بحث شود.

مونونوکلئوز عفونی

مونونوکلئوز عفونی بیماری حاد و خودبخود محدود شونده‌ای است که در نوجوانان و جوانان دیده می‌شود و به وسیله ویروس ابشتاین بار (EBV)، عضوی از خانواده هرپس ویروس، ایجاد می‌شود. عفونت با (۱) تب، گلودرد و لنفادنیت عمومی و (۲) لنفوسیتوز سلول‌های $CD8^+ T$ فعال شده مشخص می‌شود. باید توجه داشت که عفونت سیتومگالوویروس منجر به سندرم مشابهی می‌گردد، که فقط با کمک روش‌های سرولوژی قابل افتراق از یکدیگر می‌باشند.

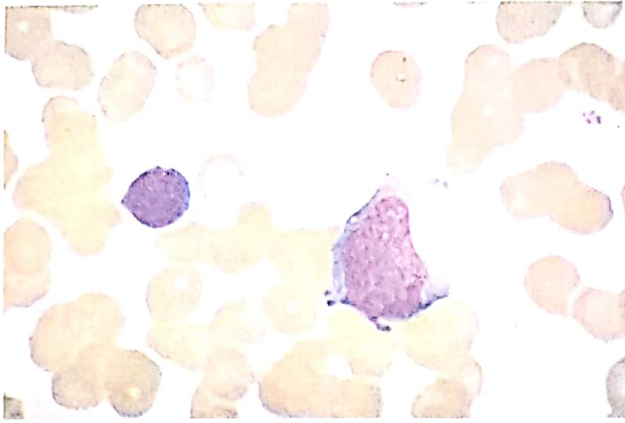
EBV در تمام جمعیت‌های انسانی دیده می‌شود. در جوامع در حال پیشرفت، عفونت EBV در اوایل زندگی به صورت عمومی کسب می‌شود. در این سن، بیماری علامت‌دار نامعمول بوده و حتی با وجود ایجاد پاسخ ایمنی در میزبان آلوده (که بعداً بحث می‌شود)، بیش از نیمی از آنها همچنان ویروس را پخش می‌کنند. برعکس، در جوامع پیشرفته که استانداردهای بهداشتی بالاتری دارند، عفونت معمولاً تا زمان نوجوانی و جوانی به تأخیر می‌افتد. به دلایل نامشخص، فقط حدود ۲۰٪ افراد سالم دارای سرولوژی مثبت در جوامع پیشرفته ویروس را پخش می‌کنند و فقط حدود ۵۰٪ کسانی که در تماس با ویروس قرار می‌گیرند، دچار عفونت می‌شوند.

ریخت‌شناسی

تغییرات اصلی در خون، گره‌های لنفاوی، طحال، کبد، دستگاه عصبی مرکزی و گاهی سایر اعضا دیده می‌شود. لکوسیتوز خون محیطی وجود دارد؛ تعداد گویچه‌های سفید معمولاً بین ۱۲۰۰۰ تا ۱۸۰۰۰ سلول در هر میکرولیتر است. به صورت نمادین بیش از نیمی از این سلول‌ها لنفوسیت‌های آتیپیک و بزرگ هستند و دارای قطر $12-16\mu m$ ، سیتوپلاسم فراوان و معدودی گرانول‌های

پاتوژنز

انتقال به افراد دارای سرولوژی منفی، از طریق «بوسیدن بچه‌ها» معمولاً ناشی از تماس مستقیم دهانی است. این فرضیه مطرح شده است (البته اثبات نشده) که ویروس در ابتدا سلول‌های پوششی ناحیه اوروفارنکس را مبتلا کرده و سپس به بافت لنفاوی زمینه‌ای (لوزه‌ها و آدنوئید) گسترش می‌یابد، که در آنجا لنفوسیت‌های B بالغ دچار عفونت می‌شوند. عفونت سلول‌های B به دو شکل می‌باشد. در



شکل ۱۱-۱۲. لنفوسیت آتیپیک در منونوکلئوز عفونی - گستره خون محیطی. سلول سمت چپ یک لنفوسیت طبیعی کوچک با هسته متراکم است که تمام سیتوپلاسم را در بر گرفته است. برعکس، یک لنفوسیت آتیپیک که در سمت راست دیده می شود، حاوی سیتوپلاسم فراوان و یک هسته بزرگ حاوی کروماتین ظریف است.

بهبود می یابد ولی گاهی اوقات خستگی و ضعف مدت زمان بیشتری طول می کشد. گاهی اوقات یک یا چند عارضه روی می دهد. احتمالاً شایع ترین عارضه، اختلال عملکرد کبد، همراه با یرقان، افزایش سطح آنزیم های کبدی، از دست رفتن اشتها و به ندرت نارسایی کبدی است. سایر عوارض دستگاه عصبی، کلیه ها، مغز استخوان، ریه ها، چشم ها، قلب و طحال (پارگی کشنده طحال) را درگیر می کنند.

EBV یک ویروس تغییر شکل دهنده قوی است که در پاتوژن تعدادی از بدخیمی های انسانی مثل چند نوع لنفوم سلول B نقش دارد (فصل ۵). یکی از عوارض جدی در افراد فاقد ایمنی سلول T (مثلاً دریافت کنندگان پیوند عضو و مغز استخوان و افراد آلوده به HIV)، تکثیر بدون کنترل سلول B آلوده به EBV است. این فرایند می تواند به دنبال عفونت حاد یا فعال شدن مجدد عفونت نهفته سلول B آغاز شده و معمولاً در ابتدا به صورت تکثیر چنددودمانی بوده که با گذشت زمان به لنفوم تکدودمانی و واضح سلول B تبدیل می شود. اصلاح ایمنی (مثلاً با قطع درمان سرکوب کننده ایمنی)، گاهی اوقات باعث بازگشت کامل تکثیر سلول B می گردد که در صورت عدم درمان قطعاً کشنده خواهد بود.

اهمیت سلول های T و سلول های NK در کنترل عفونت EBV، با مطالعه سندرم لنفوپرولیفراتیو وابسته به X، یک نقص ایمنی ارثی نادر همراه با ناتوانی در ایجاد پاسخ ایمنی در برابر EBV، مشخص شده است. بیشتر پسران مبتلا دارای جهش ژن SH2D1A هستند که یک پروتئین تولیدکننده سیگنال را

آزوروفیل همراه با هسته بیضی، دنداندار یا درهم پیچیده می باشند (شکل ۱۱-۱۲). این لنفوسیت های آتیپیک که به اندازه کافی مطرح کننده تشخیص هستند، اغلب سلول های $CD8^+ T$ می باشند.

لنفادنوپاتی شایع بوده و در قسمت خلفی گردن، زیر بغل و ناحیه کشاله ران بارز است. از نظر بافت شناختی، گره های بزرگ شده مملو از لنفوسیت های آتیپیک بوده که مناطق جنب قشری (T-cell) را اشغال کرده اند. گاهی اوقات، سلول هایی مشابه سلول های رید - اشترنبرگ، شاه علامت لنفوم هوچکین، وجود دارند. به دلیل این تابلوهای آتیپیک، آزمون های اختصاصی گاهی اوقات برای افتراق تغییرات واکنشی منونوکلئوز از لنفوم مورد نیاز می باشد.

طحال در اغلب موارد بزرگ شده و وزن آن بین ۳۰۰ تا ۵۰۰ گرم خواهد بود و شامل ارتشاح سنگین لنفوسیت های آتیپیک می باشد. این طحال ها در نتیجه افزایش سریع اندازه و ارتشاح تیغه ها و کپسول توسط لنفوسیت ها، شکننده بوده و به پارگی، حتی به دنبال ضربات خفیف، حساس می باشند. لنفوسیت های آتیپیک معمولاً در فضاهای پورت و سینوزوئیدهای کبد نیز ارتشاح می یابند. سلول های آپوپتوتیک پراکنده یا کانون های نکروز پارانشیم همراه با ارتشاح لنفوسیتی نیز دیده می شوند. افتراق این تابلوی بافت شناختی از سایر اشکال هیاتیت ویروسی دشوار است.

ویژگی های بالینی

گرچه منونوکلئوز به طور کلاسیک با تب، گلودرد، لنفادنیت و سایر تابلوهای ذکر شده قبلی تظاهر می کند، ولی تظاهرات آتیپیک نادر نیستند. گاهی بیماری بدون تب یا همراه با تب خفیف و فقط خستگی و لنفادنوپاتی وجود داشته، شک به لنفوم را بالا می برد؛ همانند تب با منشأ ناشناخته، بدون همراهی لنفادنوپاتی یا سایر یافته های موضعی؛ همانند هیاتیت که افتراق آن از سندرم های ویروسی هپاتوتروپیک دشوار است (فصل ۱۵)؛ و یا ممکن است همانند بثورات تب دار مشابه سرخجه تظاهر نماید. در نهایت، تشخیص به یافته های زیر بستگی دارد، (به ترتیب افزایش اختصاصیت): (۱) لنفوسیتوز به همراه لنفوسیت های آتیپیک مشخص در خون محیطی، (۲) واکنش هتروفیلی مثبت (آزمون monospot) و (۳) افزایش عیار آنتی بادی های اختصاصی آنتی ژن های EBV (آنتی ژن های کپسید ویروس، آنتی ژن های اولیه یا آنتی ژن های هسته ای اشتهین بار). در بیشتر بیماران، منونوکلئوز در طی ۴ تا ۶ هفته

به یکی از سه شکل زیر دیده شود: هیپرپلازی فولیکولی، هیپرپلازی پاراکورتیکال یا هیستوسیتوز سینوسی.

ریخت‌شناسی

هیپرپلازی فولیکولی. این نما به همراه عفونت‌ها یا فرآیندهای التهابی دیده می‌شود که سلول‌های B را فعال کرده تا به فولیکول‌های سلول B مهاجرت کنند و باعث ایجاد واکنش فولیکولی (یا مرکز زایا) شوند. فولیکول‌های واکنشی حاوی سلول‌های متعدد B فعال سلول‌های T پراکنده، و ماکروفاژهای فاگوسیتی حاوی بقایای هسته (ماکروفاژهای جسم tingible) و شبکه‌ای از سلول‌های دندریتیک فولیکولی که آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های B عرضه می‌کنند، می‌باشند. علل هیپرپلازی فولیکولی شامل آرتريت روماتوئید، توکسوپلاسموز و مراحل اولیه عفونت HIV هستند. این شکل لنفادنیت از نظر ریخت‌شناسی با لنفوم‌های فولیکولار (بعداً بحث می‌شود) اشتباه می‌شود. یافته‌هایی که به نفع تشخیص هیپرپلازی فولیکولی می‌باشد، عبارتند از (۱) حفظ ساختمان گره لنفاوی، (۲) تفاوت اندازه و شکل مراکز زایا، (۳) وجود جمعیت مختلطی از لنفوسیت‌های مراکز زایا با اندازه و شکل مختلف؛ و (۴) فعالیت فاگوسیتی و میتوزی واضح در مراکز زایا.

هیپرپلازی پاراکورتیکال. این نما به علت واکنش‌های ایمنی در مناطق سلول T گره لنفاوی مشخص می‌شود. در جریان فعال شدن ایمنی، سلول‌های T پارافولیکولی به ایمونوبلاست‌های بزرگ در حال تکثیر تبدیل می‌شوند که می‌توانند فولیکول‌های سلول B را محو کنند. هیپرپلازی پاراکورتیکال در جریان عفونت‌های ویروسی (مثل EBV)، به دنبال بعضی واکنش‌ها (مثل آبله) و در جریان واکنش‌های ایمنی ناشی از داروها (مخصوصاً فنی‌توئین) دیده می‌شود.

هیستوسیتوز سینوسی. این طرح واکنشی با اتساع و برجستگی سینوزوئیدهای لنفاوی به علت هیپرتروفی سلول‌های اندوتلیوم پوشاننده آنها و ارتشاح ماکروفاژها (هیستوسیت‌ها) مشخص می‌شود. هیستوسیتوز سینوسی اغلب در گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده سرطان‌ها دیده می‌شود و می‌تواند بیانگر یک پاسخ ایمنی به تومور یا محصولات آن باشد.

که در فعال کردن سلول‌های T و سلول‌های NK اهمیت دارد، کد می‌کند. در بیش از ۵۰٪ موارد، EBV باعث عفونت شدید و معمولاً کشنده می‌شود. سایر موارد، به دنبال لنفوم یا عفونت‌های مرتبط با هیپوگاماگلوبینمی جان می‌بازند. اساس این تغییر ناشناخته است.

لنفادنیت واکنشی

عفونت‌ها و تحریکات التهابی غیرمیکروبی اغلب سلول‌های ایمنی موجود در گره‌های لنفاوی را، که به عنوان یکی از سدهای دفاعی عمل می‌کنند، فعال می‌نمایند. هر پاسخ ایمنی بر ضد آنتی‌ژن‌های بیگانه می‌تواند باعث بزرگی غده لنفاوی (لنفادنوپاتی) گردد. عفونت‌های مسبب لنفادنیت متعدد و متنوع بوده و ممکن است حاد یا مزمن باشند. در بیشتر موارد نمای بافت‌شناختی واکنش گره‌های لنفاوی غیراختصاصی است. یک شکل مجزای لنفادنیت که در جریان بیماری خراش گربه دیده می‌شود بعداً به صورت جداگانه بحث می‌شود.

لنفادنیت غیراختصاصی حاد

این شکل لنفادنیت می‌تواند محدود به یک گروه گره‌های تخلیه‌کننده یک عفونت موضعی بوده یا در جریان عفونت سیستمیک و شرایط التهابی و به صورت فراگیر باشد.

ریخت‌شناسی

گره‌های ملتهب در لنفادنیت غیراختصاصی حاد متورم، قرمز - خاکستری و محتقن می‌باشند. از نظر بافت‌شناسی، دارای مراکز زایای بزرگ حاوی اشکال میتوزی متعددی هستند. در صورتی که علت آن یک ارگاناسم چرک‌زا باشد، ارتشاح نوتروفیلی در اطراف فولیکول و درون سینوس‌های لنفاوی دیده می‌شود. در جریان عفونت‌های شدید، مراکز فولیکول‌ها می‌تواند دچار نکروز شده و آبسه تشکیل گردد.

گره‌های مبتلا در لمس، حساس بوده و در صورتی که آبسه وسیعی تشکیل شده باشد، مواج می‌شوند. پوست پوشاننده آن معمولاً قرمز است و ممکن است سینوس‌های تخلیه‌کننده ایجاد گردد. به دنبال کنترل عفونت، گره‌های لنفاوی ممکن است شکل طبیعی "راکد" خود را باز یابند، یا بر اثر آسیب، بافت جوشگاهی تشکیل شود.

لنفادنیت غیراختصاصی مزمن

بسته به عامل مسبب آن، لنفادنیت غیراختصاصی مزمن می‌تواند

بیماری خراش گربه

بیماری خراش گربه^(۱) یک لنفادنیت خودبخود محدود شونده ناشی از باکتری بارتونلا هنسلی^(۲) می باشد. این بیماری بیشتر در کودکان دیده می شود؛ ۹۰٪ بیماران کمتر از ۱۸ سال دارند. این بیماری به صورت لنفادنوپاتی ناحیه ای اغلب در زیر بغل و گردن تظاهر می کند. تقریباً ۲ هفته بعد از خراش گربه یا به صورت نادرتر بعد از آسیب ناشی از خار یا شیشه، می توان بزرگی گره های لنفاوی را مشاهده کرد. گاهی اوقات یک ندول التهابی برجسته، وزیکول یا ترشح در محل آسیب پوست دیده می شود. در اغلب بیماران بزرگی گره های لنفاوی در طی ۲ تا ۴ ماه فروکش می کند. به ندرت بیماران دچار انسفالیت، استئومیلیت یا ترومبوسیتوپنی می شوند.

میلوزن حاد، که در آنها سلول های پیش ساز نابالغ در مغز استخوان تجمع می یابند؛ اختلالات میلوپرولیفراتیو، که در آنها افزایش نامتناسب تولید اجزاء خون باعث افزایش تعداد سلول های خونی می گردد؛ و سندرم های میلودیس پلاستیک که مشخصاً با خونسازی غیرمؤثر و سیتوپنی همراه می باشند.

● نئوپلاسم های هیستوسیتی شامل ضایعات تکثیری ماکروفاژها و سلول های دندریتیک می باشند. یکی از موارد جالب این تومورها، طیف تکثیری سلول های لانگرهانس می باشد (هیستوسیتوز سلول لانگرهانس).

نئوپلاسم های لنفاوی

نئوپلاسم های لنفاوی گروهی از بیماری ها هستند که تظاهرات بالینی و رفتار بسیار متنوعی دارند که این امر باعث چالش های زیادی بین دانشجویان پزشکی و پزشکان می شود. بعضی از این نئوپلاسم ها که مغز استخوان و خون محیطی را درگیر می کنند به صورت مشخص به شکل لوسمی تظاهر می کنند. سایر تومورها به شکل لنفوم تظاهر می کنند، یعنی توده هایی در گره های لنفاوی یا سایر بافت ها ایجاد می نمایند. تومورهای پلاسماسلی معمولاً در استخوان برخاسته و به صورت توده های مجزایی که باعث ایجاد علائم سیستمیک مرتبط با تولید کامل یا نسبی ایمونوگلوبولین های تک دودمانی می شوند، ظاهر می گردند. علی رغم این که این تمایلات در اسامی که به این موارد داده شده بازتاب دارد، ولی در واقعیت تمام نئوپلاسم های لنفاوی ظرفیت انتشار به گره های لنفاوی و بافت های مختلف در سراسر بدن، مخصوصاً کبد، طحال، مغز استخوان و خون محیطی را دارند. به دلیل هم پوشانی تظاهرات بالینی، افتراق نئوپلاسم های لنفاوی مختلف فقط براساس خصوصیات ریخت شناسی و مولکولی سلول های توموری امکان پذیر می باشد. به عبارت دیگر برای تشخیص و تعیین پیش آگهی تومورها، تمرکز بر روی خود سلول های توموری و نه محل حضورشان در بدن بیمار حائز اهمیت می باشد.

دو گروه لنفوم شناسایی شده است: لنفوم های هوچکین و لنفوم های غیرهوچکین. گرچه هر دو نوع معمولاً در بافت های لنفاوی ایجاد می گردند ولی لنفوم هوچکین با حضور سلول های غول پیکر نئوپلاسمی مشخصی به نام سلول های رید - اشترنبرگ (مطالب زیر را ببینید)، و تعداد بسیار بیشتری سلول های التهابی غیرنئوپلاسمی مشخص می گردد. رفتار

ریخت شناسی

تغییرات گره ای در جریان بیماری خراش گربه کاملاً شاخص می باشند. در ابتدا، گرانولوم های شبه سارکوئید تشکیل می شوند، ولی در ادامه دچار نکروز مرکزی همراه با تجمع نوتروفیل ها می گردند. این گرانولوم های نکروزه و ستاره ای شکل نامنظم از نظر ظاهری مشابه ضایعات بعضی عفونت های دیگر مثل لنفوگرانولوم آمیزشی می باشند. میکروب خارج سلولی بوده و با رنگ آمیزی نقره می تواند دیده شود. اساس تشخیص، وجود سابقه تماس با گربه، یافته های بالینی مشخص، تست سرولوژی مثبت برای آنتی بادی های ضد بارتونلا، و تغییرات ریخت شناسی منحصر به فرد در گره های لنفاوی می باشد.

تکثیر نئوپلاسمی گویچه های سفید

تومورها مهم ترین اختلالات گویچه های سفید هستند. می توان آنها را براساس منشأ سلول های توموری به سه گروه کلی تقسیم کرد:

- نئوپلاسم های لنفاوی، که شامل لنفوم های غیرهوچکین (NHLs)، لنفوم های هوچکین، لوسمی های لنفوسیتی، و نئوپلاسم های پلاسماسلی و اختلالات مرتبط با آنها می باشند. در اغلب موارد تومورها از سلول هایی مشابه مراحل طبیعی تمایز لنفوسیت ها تشکیل شده اند، خصوصیتی که یکی از مبانی طبقه بندی آنها می باشد.
- نئوپلاسم های میلوئید از سلول های پیش ساز که اجزاء مختلف خون: گرانولوسیت ها، RBC ها و پلاکت ها را تشکیل می دهند، منشأ می گیرند. نئوپلاسم های میلوئید به سه زیرگروه نسبتاً مجزا تقسیم می شوند: لوسمی های

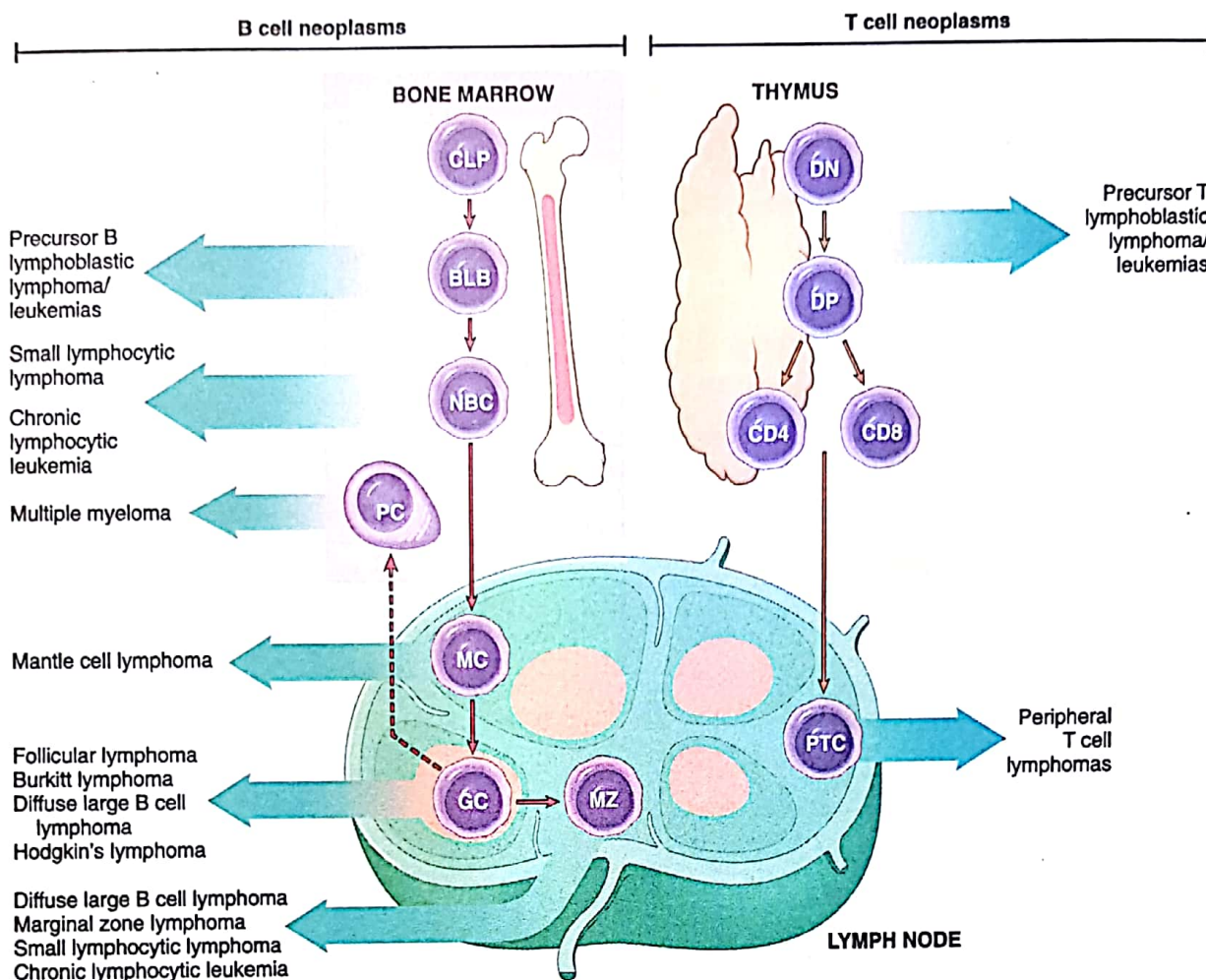
1- Cat scratch disease

2- Bartonella henselae

- کروموزومی در جایگاه‌های گیرنده سلول T می‌گردند.
- تمام نئوپلاسم‌های لنفاوی از یک سلول منفرد تغییر شکل یافته مشتق می‌شوند و بنابراین تک‌دودمانی می‌باشند. همان‌طور که از فصل ۴ به‌خاطر می‌آورد، در جریان تمایز سلول‌های پیش‌ساز B و T، بازآرایی ژن‌های گیرنده آنتی‌ژنی آنها رخ می‌دهد، بنابراین باعث می‌شود که هر لنفوسیتی دارای یک گیرنده آنتی‌ژنی مجزا و منفرد باشد. از آنجا که بازآرایی ژن گیرنده آنتی‌ژنی پیش‌درآمد تغییر شکل می‌باشد، سلول‌های دختری یک پیش‌ساز بدخیم خاص، همان ژن گیرنده آنتی‌ژنی را داشته و پروتئین‌های گیرنده آنتی‌ژنی مشابهی (ایمونوگلوبولین‌ها یا گیرنده‌های سلول T) را تولید می‌کند. به همین دلیل، تجزیه و تحلیل ژن‌های گیرنده آنتی‌ژنی و محصولات پروتئینی آنها می‌تواند جهت افتراق نئوپلاسم‌های تک‌دودمانی از فرآیندهای واکنشی چنددودمانی مورد استفاده قرار گیرد.
 - نئوپلاسم‌های لنفاوی اغلب ساز و کارهای طبیعی تنظیم ایمنی را به هم می‌زنند. هم نقص ایمنی (افزایش استعداد به عفونت) و هم خودایمنی ممکن است گاهی اوقات در یک بیمار به صورت همزمان دیده شوند. مبتلایان به نقص ایمنی ارثی یا اکتسابی نیز در معرض خطر بالای ایجاد نئوپلاسم‌های لنفاوی خاص مخصوصاً موارد همراه با عفونت EBV، می‌باشند.
 - هر چند که NHLها اغلب در نقاط بافتی خاصی دیده می‌شوند ولی ارزیابی‌های حساس مولکولی معمولاً نشانگر انتشار گسترده تومور در زمان تشخیص می‌باشد. در نتیجه، به جز موارد استثناء محدود، فقط درمان‌های سیستمیک باعث بهبودی خواهند شد. برعکس، لنفوم هوچکین اغلب در یک نقطه منفرد تظاهر کرده و به صورت قابل پیش‌بینی به گروه‌های گره لنفاوی مجاور گسترش می‌یابند. به همین دلیل، در مراحل اولیه سیر آنها، ممکن است درمان‌های موضعی باعث بهبودی شود.
 - در سیستم طبقه‌بندی نئوپلاسم‌های لنفاوی توسط WHO، ریخت‌شناسی، سلول منشأ (که با کمک فنوتیپ ایمونولوژیک تعیین می‌شود)، خصوصیات بالینی و ژنوتیپ (مثلاً کاریوتیپ، حضور ژنوم ویروسی) هر دسته مورد توجه قرار می‌گیرد. این سیستم تمام نئوپلاسم‌های لنفاوی شامل لوسمی‌ها و میلوم متعدد را دربر گرفته، و آنها را براساس منشأشان به سه گروه کلی طبقه‌بندی می‌کند: (۱) تومورهای سلول B، (۲) تومورهای سلول‌های T و NK و (۳) لنفوم هوچکین.

زیستی و درمان بالینی لنفوم هوچکین نیز از اغلب موارد NHL متفاوت است، بنابراین افتراق این دو اهمیت قابل ملاحظه‌ای دارد. از نظر تاریخی، هیچ بخشی از آسیب‌شناسی به اندازه طبقه‌بندی نئوپلاسم‌های لنفاوی بحث‌انگیز و گیج‌کننده نبوده است. این امر احتمالاً به دلیل پیچیدگی سیستم ایمنی است که منشأ این تومورهاست. در طی چند دهه گذشته پیشرفت‌های زیادی در این حوزه رخ داده است، و یک گروه بین‌المللی متشکل از آسیب‌شناسان، زیست‌شناسان مولکولی و پزشکان به نمایندگی از سازمان جهانی بهداشت (WHO) یک طبقه‌بندی مورد پذیرش عموم براساس مجموعه تابلوهای ریخت‌شناسی، فنوتیپی، ژنوتیپی و بالینی این تومورها ارائه نموده‌اند. به عنوان پیش زمینه مبحث بعدی در مورد این طبقه‌بندی بر تعدادی از اصول مهم در این زمینه تأکید می‌کنیم:

- تومورهای سلول B و T اغلب حاوی سلول‌هایی‌اند که در مراحل مختلف مسیر تمایز طبیعی این سلول‌ها متوقف شده‌اند یا از این مراحل مشتق شده‌اند (شکل ۱۳-۱۱). تشخیص و طبقه‌بندی این تومورها براساس آزمون‌هایی (ایمونوهیستوشیمیایی یا فلوسیتومتری) است که آنتی‌ژن‌های رده‌های خاص (مثل شاخص‌های سلول‌های B، T و NK) و شاخص‌های بلوغ را شناسایی می‌کنند. طبق تعریف بسیاری از این شاخص‌ها براساس شماره دسته تمایزی آنها (CD)^(۱) مشخص می‌شوند.
- شایع‌ترین لنفوم‌ها از سلول‌های B مرکز زایا یا مرکز بعد زایا منشأ می‌گیرند. این نتیجه براساس تجزیه و تحلیل مولکولی این تومورها مطرح شده است که نشان داده‌اند بیشتر لنفوم‌های سلول B دچار هیپرمتاسیون سوماتیک می‌شوند که واقعه‌ای است که به سلول‌های B مرکز زایا محدود می‌باشد. سلول‌های B مرکز زایای طبیعی دچار تبدیل کلاس ایمونوگلوبولینی نیز می‌شوند، واقعه‌ای که به سلول‌های B اجازه می‌دهد تا ایمونوگلوبولین‌هایی غیر از IgM را بیان کنند. مراحل تبدیل کلاس و هایپرمتاسیون سوماتیک اشکال مستعد به خطایی از ناپایداری تنظیم شده ژنومی هستند که سلول‌های B مراکز زایا را در معرض خطر بالای جهش‌های بالقوه تغییر شکل دهنده قرار می‌دهند. در واقع، بسیاری از جابجایی‌های مکرر کروموزومی که معمولاً در بدخیمی‌های سلول‌های B بالغ دیده می‌شود، جایگاه‌های ایمونوگلوبولینی را درگیر کرده و به نظر می‌رسد ناشی از "اشتباهاتی" در جریان نوترکیبی ژن‌های ایمونوگلوبولین باشد. براین اساس، جالب است که سلول‌های T بالغ، که از نظر ژنومی پایدار هستند، کمتر دچار لنفوم شده و فقط به صورت بسیار نادری دچار جابجایی‌های



شکل ۱۱-۱۳. منشأ نئوپلاسم‌های لنفاوی. مراحل تمایز سلول B و T که از آنها تومورهای لنفوئید خاصی پدیدار می‌شوند، نشان داده شده است. BLB، لنفوبلاست پره B؛ CLP، پیش‌ساز لنفوئیدی مشترک، $CD4^-/CD8^-$ ، DN (منفی دوگانه) پیش‌سلول T، $CD4^+/CD8^+$ و DP (مثبت دوگانه) پیش‌سلول T، GC، مرکز زبای سلول B؛ MC؛ ناحیه جبه‌ای سلول B؛ MZ، ناحیه حاشیه‌ای سلول B؛ NBC، سلول B ساده (تحریک نشده)، PC، پلاسماسل؛ PTC، سلول T محیطی.

● لنفوم هوچکین

این نئوپلاسم‌ها در مجموع بیش از ۹۰٪ تومورهای لنفاوی را که در ایالات متحده دیده می‌شوند، تشکیل می‌دهند. خصوصیات برجسته لوسمی‌های لنفاوی شایع‌تر، لنفوم‌های غیرهوچکین، و تومورهای پلاسماسلی در جدول ۸-۱۱ خلاصه شده است. لنفوم‌های هوچکین بعداً بحث خواهند شد. ما به صورت مختصر به تعدادی از انواع ناشایع که تابلوهای بالینی - آسیب‌شناختی منحصر به فردی دارند، نیز می‌پردازیم.

لوسمی / لنفوم لنفوبلاستیک حاد

لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) و لنفوم لنفوبلاستیک تومورهای مهاجمی هستند که از لنفوسیت‌های نابالغ (لنفوبلاست) تشکیل شده‌اند و اغلب در کودکان و جوانان دیده می‌شوند. تومورهای لنفوبلاستیک مختلف از نظر ریخت‌شناسی

نسخه جدیدی از طبقه‌بندی نئوپلاسم‌های لنفاوی توسط WHO، در جدول ۷-۱۱ آورده شده است. همان طور که دیده می‌شود، گروه‌های تشخیصی متعددی وجود دارد. تمرکز ما بیشتر بر روی زیرگروهی از نئوپلاسم‌هاست که در زیر فهرست شده است:

- لوسمی / لنفوم لنفوبلاستیک سلول‌های پیش‌ساز B و T — که معمولاً لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) نامیده می‌شود.
- لوسمی لنفوسیتیک مزمن / لنفوم لنفوسیتیک کوچک
- لنفوم فولیکولار
- لنفوم سلول جبه‌ای
- لنفوم‌های منتشر سلول B بزرگ
- لنفوم بورکیت
- میلوم متعدد و تومورهای پلاسماسلی مربوطه

غیرقابل افتراق بوده و اغلب علایم و نشانه‌های مشابهی ایجاد می‌کنند، و به طور مشابهی درمان می‌شوند. بنابراین این تومورها را با هم مورد بحث قرار می‌دهیم.

همانند تکامل طبیعی سلول‌های پیش‌ساز B در مغز استخوان، تومورهای پیش‌ساز سلول B معمولاً در مغز استخوان و خون محیطی به شکل لوسمی تظاهر می‌یابند. به صورت مشابه، تومورهای سلول پیش‌ساز T اغلب به صورت توده‌های تیموسی که جایگاه مراحل اولیه تمایز طبیعی سلول T می‌باشد، تظاهر می‌نمایند. هر چند که، "لنفوم‌های" سلول پیش‌ساز T (pre-T) اغلب به سرعت به سمت مرحله لوسمیک پیشرفت می‌کنند، و سایر تومورهای سلول پیش‌ساز T به نظر می‌رسد در زمان تظاهر فقط مغز استخوان را درگیر کرده‌اند. به همین دلیل، تومورهای سلول پیش‌ساز B و T معمولاً در مرحله‌ای از سیرشان، نمای بالینی ALL را پیدا می‌کنند. در مجموع ALLها ۸۰٪ لوسمی‌های کودکی را شامل می‌شوند و اوج بروز آنها در ۴ سالگی است و در اکثر موارد از سلول پیش‌ساز B (Pre-B) منشأ می‌گیرند. تومورهای سلول پیش‌ساز T به طور شایع در بیماران مذکر ۱۵ تا ۲۰ ساله دیده می‌شود.

بیماری‌زایی، یافته‌های آزمایشگاهی و تابلوهای بالینی ALL کاملاً مشابه لوسمی میلوژن حاد (AML)، یک نوع مهم دیگر لوسمی حاد می‌باشد. به دلیل این شباهت‌ها، در ابتدا خصوصیات معمول لوسمی حاد و سپس موارد مختص ALL را مورد بحث قرار می‌دهیم.

پاتوژنز

نقص پاتوژن اصلی در لوسمی و لنفوم لنفوبلاستیک حاد بلوک تمایز می‌باشد. این "ایست بلوغ" ناشی از جهش‌های اکتسابی در عوامل رونویسی خاصی است که تمایز پیش‌سازهای لنفاوی یا میلوئیدی نابالغ را تنظیم می‌کنند. تمایز طبیعی سلول B، سلول T، و میلوئیدی توسط عوامل مختلف رونویسی اختصاصی دودمان تنظیم می‌شوند؛ بر این اساس، ژن‌های عامل رونویسی جهش یافته در لوسمی‌های حاد مشتق از هر کدام از این دودمان‌ها نیز متمایز هستند. شایع‌ترین ژن‌های جهش یافته عامل رونویسی شامل موارد زیر است: TEL1، AML1، E2A، PAX5 و EBF در ALLهای با منشأ سلول B (B-ALL) و TAL1 و NOTCH1 در ALLهای سلول T (T-ALL).

لوسمی‌های حاد نیز با جهش‌های اکتسابی تکمیل‌کننده همراه هستند که به سلول‌های توموری اجازه تکثیر از راه مستقل از عامل رشد را می‌دهند. در B-ALL، یکی از

جدول ۷-۱۱. طبقه‌بندی WHO لنوپلاسم‌های لنفاوی*

لنوپلاسم‌های سلول پیش‌ساز B

لوسمی/لنفوم سلول پیش‌ساز B (B-ALL)

لنوپلاسم‌های محیطی سلول B

لوسمی لنفوسیتی مزمن سلول B (CLL)/لنفوم لنفوسیتی کوچک (SLL)

لوسمی پرولنفوسیتی سلول B

لنفوم لنفوپلاسماسیتی

لنفوم سلول جبه‌ای

لنفوم فولیکولار

لنفوم خارج‌گرهی ناحیه حاشیه‌ای

لنفوم ناحیه حاشیه‌ای طحالی و گرهی

لوسمی سلول مودار

پلاسماسیتوم/میلم پلاسماس

لنفوم منتشر سلول B بزرگ (زیرگونه‌های متعدد)

لنفوم بورکیت

لنوپلاسم‌های سلول پیش‌ساز T

لوسمی/لنفوم سلول پیش‌ساز T (T-ALL)

لنوپلاسم‌های محیطی سلول T/NK

لوسمی پرولنفوسیتی سلول T

لوسمی لنفوسیتی گرانولار سلول T

میکوزیس فونگوئیدس/سندرم سزازی

لنفوم محیطی سلول T، غیر اختصاصی

لنفوم سلول T آنژیوایمونوبلاستیک

لنفوم سلول بزرگ آناپلاستیک

لنفوم سلول T نوع انتروپاتی

لنفوم سلول T شبه پانیکولیت

لنفوم سلول T γδ کبدی طحالی

لنفوم/لوسمی سلول T بزرگسالان

لنفوم سلول NK/T، خارج‌گرهی

لوسمی سلول NK مهاجم

لنفوم هوچکین

اسکروز ندولار

سلولاریته مختلط

پراز لنفوسیت

تهی از لنفوسیت

برتری لنفوسیت‌ها، ندولار

* مواردی که با حروف ایتالیک نوشته شده، شایع‌ترین انواع تومور لنفاوی

می‌باشند.

مواردی تشخیص می‌تواند تنها با آزمایش مغز استخوان داده شود.

شمارش گویچه‌های سفید متغیر است و گاهی به بیش از $100,000 \text{ cells}/\mu\text{L}$ می‌رسد ولی در حدود نیمی از بیماران کمتر از $10,000 \text{ cells}/\mu\text{L}$ می‌باشد. کم‌خونی تقریباً همیشه وجود دارد و معمولاً شمارش پلاکت‌ها کمتر از $100,000$ پلاکت در هر میکرولیتر می‌باشد. نوتروپنی یافته معمول دیگر است.

ریخت‌شناسی

به دلیل تفاوت پاسخ درمانی، افتراق ALL از AML اهمیت بالینی زیادی دارد. براساس تعریف، در ALL بلاست‌ها بیش از ۲۵٪ سلولاریتی مغز استخوان را تشکیل می‌دهند. لنفوبلاست‌ها در رنگ‌آمیزی رایت - گیمسا، دارای کروماتین خشن و متراکم، یک یا دو هسته و سیتوپلاسم اندک بدون گرانول می‌باشند (شکل ۱۴A-۱۱)، در حالی که میلو بلاست‌ها دارای هسته‌ای با کروماتین ظریف‌تر و سیتوپلاسم بیشتری هستند، که اغلب حاوی گرانول می‌باشد (شکل ۱۴B-۱۱). لنفوبلاست‌ها اغلب حاوی گرانول‌های گلیکوزنی سیتوپلاسمی هستند که PAS مثبت می‌باشند، ولی میلو بلاست‌ها اغلب پراکسیداز مثبت می‌باشند.

بعد از "مرور مختصر" لوسمی حاد، به مبحث ALL باز می‌گردیم. AML بعداً مورد بحث قرار می‌گیرد.

ویژگی‌های ژنتیکی. تقریباً ۹۰٪ ALL‌ها اختلالات غیرتصادفی کاریوتیپی دارند. شایع‌ترین مورد در تومورهای سلول پیش‌ساز B کودکی، هیپر دیپلوئیدی (بیش از ۵۰ کروموزوم در هر سلول) و حضور یک جابجایی کروموزومی مخفی (12;21) در ژن‌های TEL1 و AML1 می‌باشد، در حالی که حدود ۲۵٪ تومورهای پیش‌ساز سلول B بالغین دارای جابجایی (9;21) ژن‌های ABL و BCR می‌باشند. تومورهای سلول پیش‌ساز T دارای بازآرایی‌های کروموزومی کاملاً متفاوت شامل جابجایی‌های شایع مکان‌های گیرنده سلول T و ژن‌های عامل رونویسی مثل TAL1 می‌باشند.

ویژگی‌های ایمنوفنوتیپ. ایمنوفنوتیپ در تعیین زیرگروه‌های تومورهای لنفوبلاستیک و افتراق آنها از AML کاربرد زیادی دارد. داکسی ترانسفراز انتهایی (TdT)، آنزیمی که به صورت اختصاصی در سلول‌های پیش‌ساز B و T بیان می‌شود، در بیش از ۹۵٪ موارد یافت می‌شود. تقسیم ALL به

مهم‌ترین جهش‌های این نوع، ژن اتصال BCR-ABL است که توسط جابه‌جایی (9;22) ایجاد می‌شود (که به علت شهر محل اکتشاف آن کروموزوم فیلادلفیا نامیده می‌شود). همان طور که بعداً بحث می‌شود، جایگزینی مشابهی نیز در لوسمی میلوژن مزمن (CML) یافت می‌شود. ژن اتصال BCR-ABL تیروزین کیناز BCR-ABL را کدگذاری می‌کند که به طور سرشتی همان مسیرهایی را فعال می‌کند که به صورت طبیعی توسط عوامل رشد تحریک می‌شوند. برخی از T-ALL‌ها با ژن اتصال ABL متفاوتی همراهی دارند، NUP214-ABL، که نتایج عملکردی مشابهی با BCR-ABL دارد.

در تومورهایی که به صورت "لوسمی" ظاهر می‌کنند، بلاست‌ها در مغز استخوان تجمع یافته و رشد سلول‌های خونساز طبیعی را سرکوب می‌کنند، که به دلیل جایگزینی فیزیکی و سازوکارهای ناشناخته دیگر می‌باشد. در نهایت نارسایی مغز استخوان روی می‌دهد که مسؤول تظاهرات بالینی اصلی لوسمی حاد می‌باشد. بنابراین هدف درمان، کاهش کافی دودمان لوسمیک جهت حفظ خون‌سازی طبیعی می‌باشد.

ویژگی‌های بالینی لوسمی‌های حاد

لوسمی‌های حاد دارای مشخصات زیر می‌باشند:

- شروع ناگهانی و طوفانی. اغلب بیماران در طی ۳ ماه از آغاز علائم به پزشک مراجعه می‌نمایند.
- علائم مرتبط با سرکوب عملکرد مغز استخوان شامل خستگی (ناشی از کم‌خونی)، تب (نشانه عفونت‌های ناشی از نوتروپنی) و خونریزی (پتشی، اکیموز، خونریزی از بینی و لثه) ثانویه به ترومبوسیتوپنی.
- درد و حساسیت استخوان‌ها در لمس، به دلیل گسترش مغز استخوان و ارتشاح زیر ضریع استخوان.
- لنفادنوپاتی منتشر، اسپلنومگالی و هپاتومگالی به دلیل انتشار سلول‌های لوسمیک. اینها در ALL برجسته‌تر از AML می‌باشند.
- تظاهرات دستگاه عصبی مرکزی، شامل سردرد، استفراغ و فلج اعصاب ناشی از گسترش به مننژ. این تظاهرات در اطفال شایع‌تر از بالغین بوده و در ALL بیش از AML دیده می‌شوند.

یافته‌های آزمایشگاهی لوسمی‌های حاد

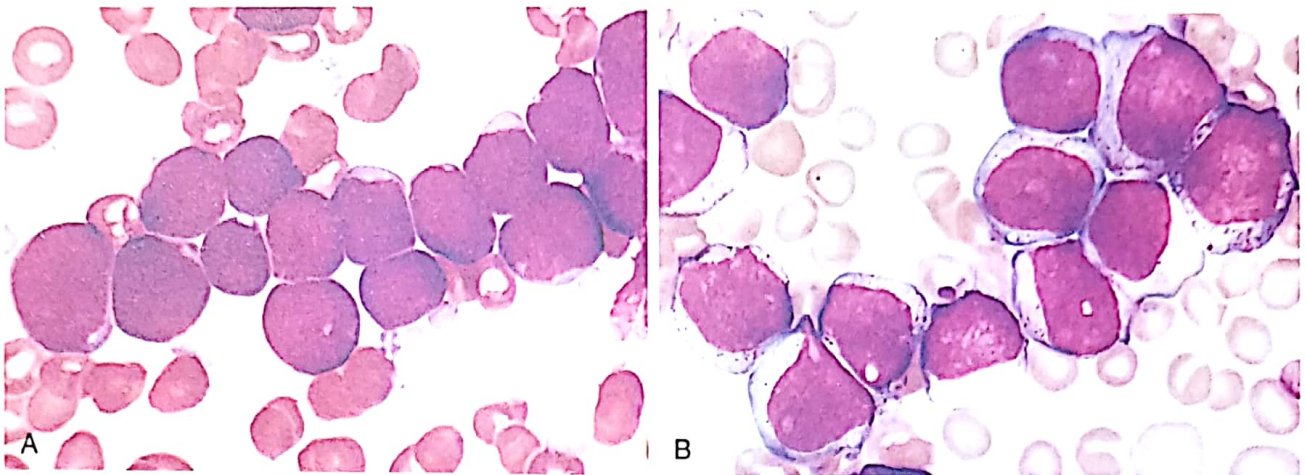
تشخیص لوسمی حاد براساس شناسایی بلاست‌ها است. گاهی خون محیطی هیچ بلاستی ندارد (لوسمی آلوسمیک)؛ در چنین

جدول ۸-۱. مشخصات لوسمی‌های لنفاوی شایع‌تر، لنفوم غیر هوچکین، و تومورهای پلاسما سل

نوع	شیوع	ریخت‌شناسی برجسته	ایمونوفنوتیپ	توضیحات
لوسمی / لنفوم لنفوبلاستیک پیش‌ساز سلول B	۸۵٪ لوسمی‌های حاد اطفال	لنفوبلاست‌ها دارای حدود هسته نامنظم، کروماتین متراکم، هستک‌های کوچک و سیتوپلاسم مختصر بدون گرانول می‌باشند.	سلول‌های B نارس CD19+، TdT+ (CD19+)	معمولاً خود را به صورت لوسمی حاد نشان می‌دهد، در بزرگسالان شیوع کمتری داشته و پیش‌آگهی آن با کمک کاربوتیپ قابل پیش‌بینی است.
لوسمی / لنفوم پیش‌ساز سلول T	۱۵٪ لوسمی‌های حاد اطفال، ۴۰٪ لنفوم‌های اطفال	مقابل لوسمی / لنفوم لنفوبلاستیک پیش‌ساز سلول B	سلول‌های T نارس CD2+، TdT+، CD7+، بروز متغیر سایر شاخص‌های سلول T	در نوجوانان ملکر شایع‌تر است، اغلب به صورت یک توده مدیاستینال به همراه چپش‌های NOTCH1 می‌باشد.
لنفوم لنفوبستی کوچک / لوسمی لنفوبستی مزمن	۴-۳٪ لنفوم بزرگسالان، تمام لوسمی‌ها	لنفوبست‌های کوچک در حال استراحت همراه با تعداد متغیری از سلول‌های فعال بزرگ، گره‌های لنفاوی به صورت منتشر معو شده‌اند.	سلول‌های B CD5+ همراه با بروز ایمونوگلوبولین سطحی	در بزرگسالان مسن‌تر دیده می‌شود، معمولاً گره‌های لنفاوی، مغز استخوان و طحال را مبتلا می‌کند. بیشتر بیماران درگیری خون محیطی دارند، سیر کند.
لنفوم فولیکولار	۴۰٪ لنفوم‌های بزرگسالان	سلول‌های «شکاف‌دار» کوچک متعدد همراه با سلول‌های بزرگ، الگوی رشد معمولاً ندولار (فولیکولار) است.	سلول B بالغ BCL2+ CD10+ همراه با بروز ایمونوگلوبولین سطحی	در بزرگسالان مسن دیده می‌شود، معمولاً باعث درگیری گره‌های لنفاوی، مغز استخوان و طحال شده، همراه با (14:18)t(14:18) سیر کند.
لنفوم سلول جهای	۴-۳٪ لنفوم‌های بزرگسالان	لنفوبست‌های کوچک تا متوسط و نامنظم با الگوی رشد منتشر	سلول‌های B بالغ CD5+ همراه با بروز سیکلین D1 و ایمونوگلوبولین سطحی	بیشتر در مردان مسن‌تر دیده می‌شود، معمولاً گره‌های لنفاوی، مغز استخوان و طحال و سبزی گوارش را مبتلا می‌کند. مشخصه آن (11:14)t است، تپاچم متوسط دارد.
لنفوم خارج گرهی ناحیه حاشیای	حدود ۵٪ لنفوم‌های بزرگسالان	سلول‌های B در ایتلیوم قرار گرفته و ایجاد تضایعات لنفوپیتالیال می‌نمایند.	سلول‌های B بالغ - CD10 - CD5 همراه با ایمونوگلوبولین سطحی	اغلب در نقاط خارج گرهی مبتلا به التهاب مزمن دیده می‌شود، بسیار خفیف، ممکن است با برداشتن موضعی درمان شود.

جدول ۸-۱۱. مشخصات لرسمی های لنفوی شایع تر، لنفوم غیر هوچکین و تومورهای پلاسما سل (ادامه)

نوع	شیوع	ریخت شناسی برجسته	ایمونوفنوتیپ	توضیحات
لنفوم منتشر سلول B بزرگ	۴۰-۵۰٪ لنفوم های بزرگسالان	متغیر، اغلب مشابه سلول های B بزرگ مرکز	سلول های B بالغ همراه با بروز مستقیم CD10 و ایمونوگلوبولین سطحی	در تمام سنین دیده می شود، ولی در بالغین مسن شایع تر است. اغلب در نقاط خارج گرهی دیده می شود، مهاجم
لنفوم بزرگ	کمتر از ۱٪ لنفوم ها در ایالات متحده	سلول های لنفوی گرد با اندازه متوسط همراه با هسته های متعدد، الگوی رشد منتشر همراه با آپوپتوز و ایجاد نهای «آسمان پرستاره»	سلول های B بالغ CD10+ یا ایمونوگلوبولین سطحی	در آفریقا بومی و در سایر نقاط به صورت تکثیر است، شیوع آن با نقص ایمنی و EBV (زیرمجموعه ای از موارد) همراهی دارد اغلب اطفال را مبتلا می کند، اغلب خود را با درگیری احتشا نشان می دهد، به شدت مهاجم
پلاسماسیتوم / میلوم پلاسماسلی	شایع ترین لنفوپلاسم لنفوی در سالخوردهگان	صفحاتی از پلاسما سل ها، گاهی اوقات همراه با هسته های برجسته یا انکلوzyon های حاوی ایمونوگلوبولین	پلاسما سل های کاملاً نمایز یافته حاوی ایمونوگلوبولین های سیتوپلاسمی	میلوم به صورت بیماری منتشر استخوانی بروز می کند، اغلب همراه با ضایعات مخرب لیتیک می باشد، هیپرکلسمی، نارسایی کلیه و عفونت باکتریایی شایع است.
میکوزیس فونگوئیدس	شایع ترین بدخیمی لنفوی پوست	در بیشتر موارد سلول های لنفوی کوچک همراه با هسته های مشخصاً متراکم، سلول ها اغلب به درون اپیدرم ارتشاح می یابند (میکروآبسه های پوثریه)	سلول های T بالغ CD4+	با درگیری پوستی موضعی یا منتشرتری خود را نشان می دهد، در کل خفیف است. سندرم سزار: نوع مهاجم تر است که با ارتیم منتشر پوستی و درگیری خون محیطی مشخص می شود
لنفوم سلول T محیطی، نامشخص (NOS)	شایع ترین لنفوم سلول T بزرگسالان	متغیر، معمولاً طیفی از سلول های لنفوی کوچک تا بزرگ	فوتیپ سلول T بالغ (CD3+)	احتمالاً شامل مجموعه ای از تومورهای نادر است، اغلب منتشر و معمولاً مهاجم



شکل ۱۴-۱۱. مقایسه ریخت‌شناسی لنفوبلاست‌ها و میلو بلاست‌ها. (A) لوسمی / لنفوم لنفوبلاستی. لنفوبلاست‌ها دارای کروماتین هسته متراکم، هستک کوچک و سیتوپلاسم اندک بدون گرانول هستند. (B) لوسمی میلو بلاستیک حاد. میلو بلاست‌ها دارای کروماتین هسته ظریف، هستک‌های برجسته و گرانول‌های آزروروفیل ظریف درون سیتوپلاسم خود می‌باشند.

خون محیطی است. به صورت قراردادی، اگر تعداد لنفوسیت خون محیطی بیش از $4000 \text{ cells}/\mu\text{L}$ باشد، بیمار مبتلا به CLL بوده؛ در غیر این صورت تشخیص وی SLL خواهد بود. بیشتر بیماران مبتلا به نئوپلاسم‌های لنفاوی معیارهای تشخیصی CLL را نشان می‌دهند، که شایع‌ترین لوسمی بزرگسالان در جوامع غربی است. برعکس، SLL فقط ۴٪ NHLها را شامل می‌شود. به دلایل ناشناخته، شیوع CLL و SLL در آسیا بسیار کمتر است.

پاتوژنز

CLL/SLL یک تومور آرام با رشد آهسته است، که نشان می‌دهد در این تومور افزایش بقای سلول تومور از تکثیر آن نقش مهم‌تری دارد. با تأیید این ایده، سلول‌های تومور حاوی سطوح بالایی از BCL2 هستند، پروتئینی که آپوپتوز را مهار می‌کند (فصول ۱ و ۵). برخلاف لنفوم فولیکولار (که بعداً بحث می‌شود)، ژن BCL2 بازآرایی نشده است. برخی شواهد نشان می‌دهند که BCL2 در سلول‌های توموری در نتیجه از دست رفتن میکرو RNAهای تنظیمی متعددی که روی کروموزوم ۱۳ کدگذاری می‌شوند، دچار افزایش تنظیمی می‌گردد.

جنبه پاتوژن مهم دیگر CLL/SLL عدم تنظیم سیستم ایمنی می‌باشد. تجمع سلول‌های CLL/SLL با سازوکارهای ناشناخته، عملکرد طبیعی سلول‌های B را سرکوب کرده و اغلب باعث هیپوگاماگلوبولینمی می‌گردند. به صورت متناقض، تقریباً ۱۵٪ بیماران دارای اتوآنتی‌بادی

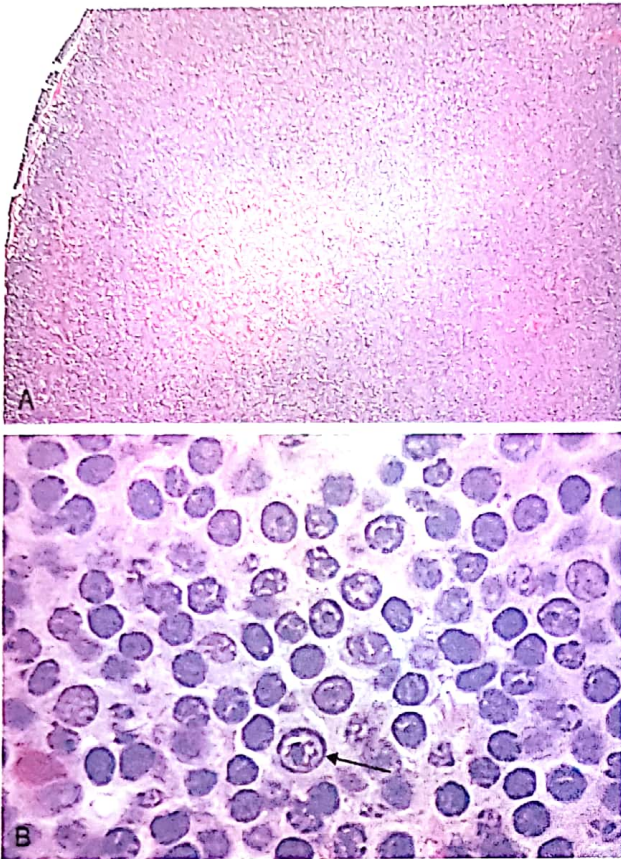
زیرگروه‌های سلول پیش‌ساز B و T براساس رنگ‌آمیزی از نظر شاخص‌های اختصاصی رده سلولی مثل CD19 (سلول B) و CD3 (سلول T) انجام می‌شود.

پیش‌آگهی

درمان ALL اطفال یکی از بزرگترین موفقیت‌های علم سرطان‌شناسی می‌باشد. کودکان ۲ تا ۱۰ ساله بهترین پیش‌آگهی را دارند؛ با شیمی درمانی شدید ۸۰٪ آنها بهبود می‌یابند. پیش‌آگهی سایر گروه‌های سنی به این خوبی نیست. عواملی که با عاقبت بد مرتبط می‌باشند، عبارتند از جنسیت مذکر، سن کمتر از ۲ سال یا بیشتر از ۱۰ سال، شمارش لکوسیتی بالا در زمان تشخیص و شواهد مولکولی بیماری پایدار در روز ۲۸ درمان. تفاوت‌های وابسته به سن در شیوع ناهنجاری‌های کاریوتیپی مختلف احتمالاً ارتباط سن و عاقبت بیماری را توضیح می‌دهد. تومورهایی با اشتباهات کروموزومی همراه با «پیش‌آگهی خوب» (مثل $t(12;21)$ و هیپر دیپلوئیدی) در گروه سنی ۲ تا ۱۰ ساله شایع هستند. برعکس، بازآرایی‌های ژن MLL یا وجود ژن اتصال BCR-ABL، هر دو با پیامد ضعیف تومورهای سلول B همراه بوده، به ترتیب در کودکان کوچکتر از ۲ سال و بالغین شایعند. هیچ بازآرایی کروموزومی در تومورهای پیش‌ساز سلول T پیش‌بینی کننده نتیجه نخواهد بود.

لوسمی لنفوسیتیک مزمن / لنفوم لنفوسیتیک کوچک

لوسمی لنفوسیتیک مزمن (CLL) و لنفوم لنفوسیتیک کوچک (SLL) اساساً مشابه هم بوده، و تنها تفاوتشان وسعت درگیری



شکل ۱۵-۱۱. لنفوم لنفوسیتی کوچک / لوسمی لنفوسیتی مزمن - گره لنفاوی. (A) تصویر با بزرگنمایی پایین از بین رفتن منتشر ساختمان گره را نشان می‌دهد. (B) در بزرگنمایی بالا، اکثریت سلول‌های توموری دارای ظاهر لنفوسیت‌های کوچک و گرد هستند. یک «پرو لنفوسیت» یک سلول بزرگتر با هسته مرکزی، نیز در این تصویر دیده می‌شود (پیکان).

ویژگی‌های بالینی

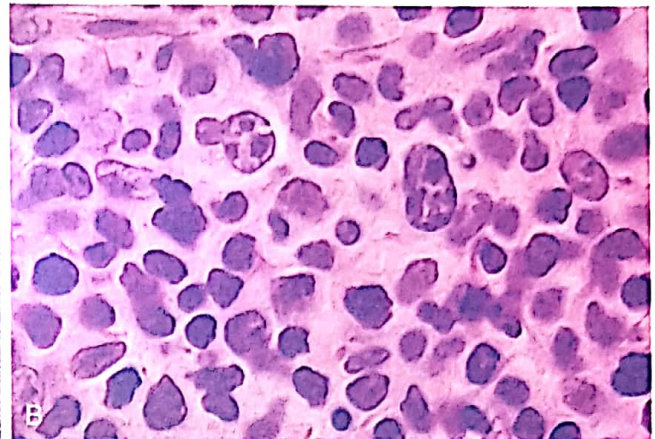
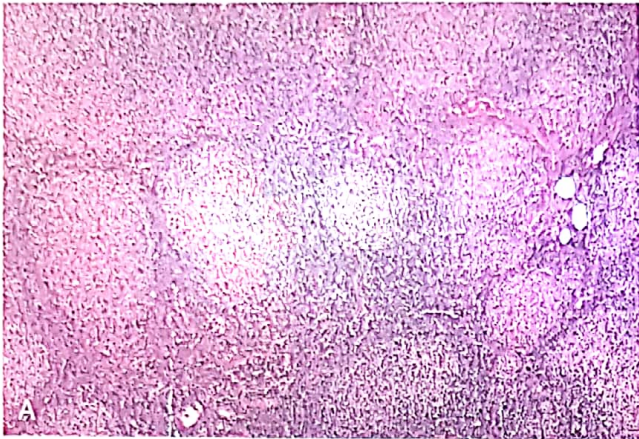
CLL/SLL اغلب در زمان تشخیص بدون علامت می‌باشد. شایع‌ترین علائم و نشانه‌های آنها غیراختصاصی بوده و عبارتند از خستگی‌پذیری، کاهش وزن و بی‌اشتهایی. لنفادنوپاتی منتشر و هپاتواسپلنومگالی در ۶۰-۵۰٪ بیماران دیده می‌شود. شمارش لکوسیت‌ها ممکن است فقط کمی افزایش یابد (در CLL) یا به بیش از $200,000 \text{ cells}/\mu\text{L}$ نیز برسد. هیپوگاماگلوبولینمی در بیش از ۵۰٪ بیماران دیده می‌شود و معمولاً در اواخر بیماری روی داده و مسؤول افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی می‌باشد. کم‌خونی همولیتیک خودایمن و ترومبوسیتوپنی نادرتر می‌باشند. سیر و پیش‌آگهی بیماری بسیار متغیر است. بسیاری از بیماران بیش از ۱۰ سال بعد از تشخیص زنده می‌مانند و به دلیلی دیگر فوت می‌کنند. متوسط میزان بقا ۴ تا ۶ سال می‌باشد. با گذشت زمان، CLL/SLL تمایل به تغییر شکل به تومورهای مهاجم‌تری دارند که مشابه

بر ضد RBCهای خودی یا پلاکت‌ها می‌باشند. این اتوآنتی‌بادی‌ها توسط سلول‌های B غیرتوموری ساخته می‌شوند که بیانگر شکست کلی در تنظیم ایمنی می‌باشد. با گذشت زمان، سلول‌های توموری جانشین اجزاء طبیعی مغز استخوان شده و باعث کم‌خونی، نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی می‌گردند.

ریخت‌شناسی

در CLL/CLL، صفحات لنفوسیت‌های کوچک و کانون‌های پراکنده و نامشخص سلول‌های بزرگتر که به صورت فعال تقسیم می‌شوند، به صورت منتشر گره لنفاوی مبتلا را درگیر می‌کند (شکل ۱۵A-۱۱). سلول‌های غالب لنفوسیت‌های کوچک و در حال استراحتی هستند که هسته‌های گرد تیره و سیتوپلاسم مختصر دارند (شکل ۱۵B-۱۱). کانون‌های سلول‌های فعال از نظر میتوزی، مراکز تکثیر نامیده می‌شوند، که حضور آنها برای CLL/SLL تشخیصی است. علاوه بر گره‌های لنفاوی، مغز استخوان، طحال و کبد نیز در تقریباً همه موارد درگیر می‌شوند. در بیشتر بیماران، لنفوسیتوز مطلق ناشی از لنفوسیت‌های کوچک و به نظر بالغ وجود دارد. سلول‌های توموری در حال گردش شکننده بوده و معمولاً در جریان تهیه گستره تخریب می‌شوند و نمای مشخصه سلول‌های لکه‌ای (smudge) را ایجاد می‌نمایند. تعداد متغیری از لنفوسیت‌های بزرگتر فعال نیز معمولاً در گستره خون یافت می‌شوند.

تابلوهای ایمنونوفنوتیپی و ژنتیکی. CLL/SLL یک نئوپلاسم سلول‌های B بالغ می‌باشد که شاخص‌های اصلی سلول‌های B مثل CD19، CD20 و CD23 و زنجیره سنگین و سبک ایمنونوگلوبولین‌های سطحی را بروز می‌دهد. سلول‌های توموری، CD5 را نیز بیان می‌کنند. این حالت یک کلید تشخیصی کمک‌کننده است، زیرا در بین لنفوم‌های سلول B فقط CLL/SLL و لنفوم سلول جبه‌ای (بعداً بحث می‌شود) به طور شایع CD5 را بروز می‌دهند. تقریباً ۵۰٪ تومورها دارای ناهنجاری‌های کاریوتیپی هستند که شایع‌ترین آنها تریزومی ۱۲ و حذف کروموزوم‌های ۱۱، ۱۳ و ۱۷ می‌باشد. تعیین توالی دقیق ژنوم‌های سلول CLL/SLL، جهش‌های فعال‌کننده‌ای در رسپتور Notch 1 را در زیرمجموعه‌ای از مواردی که در آنها پیامد بدتری پیش‌بینی می‌شود، شناسایی نموده است. برخلاف سایر نئوپلاسم‌های سلول B، جابجایی‌های کروموزومی ندارند.



شکل ۱۱-۱۶. لنفوم فولیکولار - گره لنفاوی. (A) تجمعات ندولار سلول‌های لنفوم در سر تاسر گره لنفاوی دیده می‌شوند. (B) با بزرگنمایی بالا، سلول‌های لنفوئیدی کوچک با کروماتین متراکم و حدود هسته‌ای نامنظم یا شکاف‌دار (سنتروسیت) مخلوط با جمعیتی از سلول‌های بزرگتر دارای هستک (سنتروبلاست) دیده می‌شوند.

ریخت‌شناسی

گره‌های لنفاوی معمولاً توسط تکثیر مشخصاً ندولار محو می‌شوند (شکل ۱۱-۱۶A). سلول‌های توموری مشابه سلول‌های B مرکز فولیکولی طبیعی می‌باشند. به صورت معمول‌تر، سلول‌های نئوپلاسمی غالب، کمی بزرگتر از لنفوسیت‌های در حالت استراحت بوده و حدود هسته‌ای زاویه‌دار و «شکاف‌دار» همراه با دندان‌های واضح و تاخوردگی‌های خطی دارند (شکل ۱۱-۱۶B را ببینید). کروماتین هسته‌ای، خشن و متراکم بوده و هستک‌ها نامشخص می‌باشند. این سلول‌های کوچک شکاف‌دار با تعداد متغیری از سلول‌های بزرگتر دارای کروماتین وزیکولار، هستک‌های متعدد و سیتوپلاسم متوسط، مخلوط شده‌اند. در بیشتر تومورها، سلول‌های بزرگ یک جزء اقلیت از کل سلول‌ها بوده، میتوزها نامعمول هستند و سلول‌های منفرد نکروزه (سلول‌های دچار آپوپتوز) دیده نمی‌شوند. این یافته‌ها در افتراق لنفوم فولیکولار از هیبریداز فولیکولار که در آنها میتوز و آپوپتوز به فراوانی دیده می‌شود، کمک‌کننده می‌باشد. به صورت نامعمول، سلول‌های بزرگ غالب می‌شوند، الگوی بافت‌شناختی که با رفتار بالینی تهاجمی‌تر مرتبط می‌باشد.

لوسمی پرولنفوسیتی یا لنفوم منتشر سلول B بزرگ می‌باشند. در صورت ایجاد تغییر شکل، میزان بقای متوسط کمتر از یک سال خواهد بود.

لنفوم فولیکولار

اینها تومورهای نسبتاً شایعی هستند که ۴۰٪ تمام NHLهای بالغین در ایالات متحده را تشکیل می‌دهند. همانند CLL/SLL، شیوع آنها در جمعیت‌های آسیایی بسیار کمتر است.

پاتوژنز

همانند CLL/SLL، سلول‌های نئوپلاسمی به طور مشخصی BCL2 را بیان می‌کنند، پروتئینی که در سلول‌های B طبیعی مرکز زایا وجود ندارد. بیش از ۸۵٪ تومورها جابه‌جایی مشخص (14;18) دارند، که ژن BCL2 روی کروموزوم ۱۸ را به لوکوس IgH در کروموزوم ۱۴ متصل می‌کند. این نوترکیبی کروموزومی "بروز بیش از حد" نامتناسب پروتئین BCL2 را در سلول‌های توموری توضیح داده و به بقای سلول توموری کمک می‌کند. تعیین توالی کل ژنوم لنفوم فولیکولار جهش‌های فاقد عملکردی را در ژن‌های متعدد کدکننده هیستون استیل ترانسفراز در حدود یک سوم موارد شناسایی کرده‌اند، که نشان می‌دهند تغییرات اپی‌ژنتیک نیز به پیدایش این تومورها مربوط می‌باشند.

خصوصیات ایمونوفنوتیپی. این تومورها شاخص‌های اصلی سلول B (CD19 و CD20)، CD10 و BCL6، یک عامل رونویسی مورد نیاز جهت ایجاد مرکز زایا را بروز می‌دهند.

ویژگی‌های بالینی

کنترل نشده سلول توموری می‌باشد. سلول‌های توموری معمولاً به صورت همزمان IgM و IgD سطحی، آنتی‌ژن‌های اصلی سلول B (CD19 و CD20) و CD5 را بروز می‌دهند. افتراق لنفوم سلول جبه‌ای و CLL/SLL براساس فقدان مراکز تکثیر و حضور پروتئین سیکلین D1 می‌باشد.

ویژگی‌های بالینی

بیشتر بیماران با علائم ضعف و لنفادنوپاتی مراجعه می‌کنند و مشخص می‌شود که بیماری منتشره همراه با درگیری مغز استخوان، طحال، کبد و (اغلب) مجرای گوارشی دارند. این تومورها مهاجم و غیرقابل درمان هستند و متوسط بقای آنها ۳ تا ۵ سال می‌باشد.

لنفوم منتشر سلول B بزرگ

لنفوم منتشر سلول B بزرگ، شایع‌ترین نوع لنفوم بزرگسالان بوده و مسؤول تقریباً ۱۵٪ NHL بزرگسالان می‌باشد. شامل چندین زیرگروه بوده که سیر طبیعی تهاجمی مشترکی دارند.

پاتوژنز

حدود یک سوم تومورها دارای بازآرایی ژن BCL6، که جایگاه آن 3q27 است، می‌باشند، و کسر بیشتری از تومورها جهش‌های نقطه‌ای فعال‌کننده در پیش‌برنده BCL6 دارند. هر دو انحراف باعث افزایش سطح پروتئین BCL6، که یک تنظیم‌کننده رونویسی مهم بروز ژن در سلول‌های B مرکز زایا می‌باشد، می‌گردند. ۳۰٪ دیگر تومورها جایجایی (14;18) دارند که ژن BCL2 را درگیر کرده و باعث بروز بیش از حد پروتئین BCL2 می‌شود. برخی از این تومورها ممکن است نمایانگر لنفوم‌های فولیکولار "تغییر شکل یافته" باشند. در واقع، همانند لنفوم فولیکولار، حدود یک سوم لنفوم‌های منتشر سلول B بزرگ دارای جهش‌های فقدان عملکرد در ژن‌های کدکننده هیستون استیل ترانسفراز هستند، که به نقش بالقوه تغییرات اپی‌ژنتیک در این تومور اشاره می‌کند.

ریخت‌شناسی

سلول‌های B نئوپلاسمی بزرگ بوده (حداقل سه تا چهار برابر لنفوسیت‌های در حال استراحت) و می‌توانند اشکال مختلفی داشته باشند. در بسیاری از تومورها، سلول‌هایی

لنفوم فولیکولار بیشتر در افراد مسن‌تر از ۵۰ سال دیده می‌شود و مردان و زنان را به صورت مساوی مبتلا می‌کند. این بیماری معمولاً به صورت لنفادنوپاتی بدون درد و منتشر بروز می‌یابد. درگیری احشاء نادر است ولی مغز استخوان تقریباً همیشه در زمان تشخیص درگیر شده است. سیر طبیعی آن طولانی بوده (متوسط بقا: ۷-۹ سال) ولی لنفوم فولیکولار قابل درمان نیست؛ این حالت در اکثر بدخیمی‌های لنفاوی با سیر کند دیده می‌شود. در نتیجه، درمان با داروهای سیتوتوکسیک و ریتوکسیماب (آنتی‌بادی ضد CD20) برای افراد مبتلا به بیماری وسیع علامتدار، اختصاص داده می‌شود. در حدود ۴۰٪ بیماران، لنفوم فولیکولار به سمت لنفوم منتشر سلول B بزرگ پیشرفت می‌کند. این تبدیل پدیده‌ای شوم است، زیرا تومورهایی که حاصل این تبدیل می‌باشند، کمتر از لنفوم‌های منتشر سلول B بزرگ اولیه (بعداً توضیح داده می‌شود)، علاج‌پذیر می‌باشند.

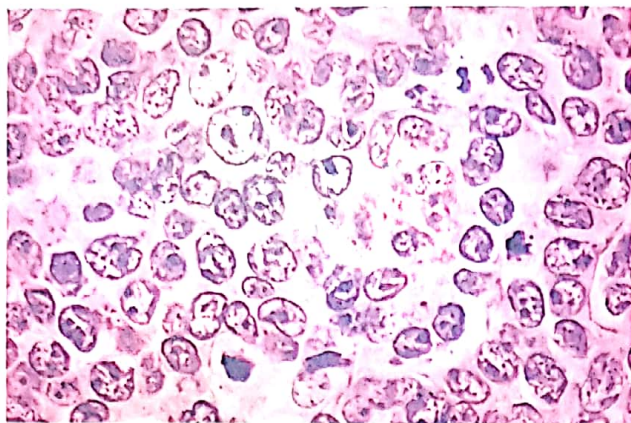
لنفوم سلول جبه‌ای

لنفوم‌های سلول جبه‌ای^(۱۱) از سلول‌های B مشابه سلول‌های B اجدادی در منطقه جبه‌ای فولیکول‌های لنفاوی طبیعی تشکیل شده‌اند. این لنفوم‌ها تقریباً ۴٪ تمام NHLها را شامل شده و بیشتر در مردان مسن‌تر از ۵۰ سال رخ می‌دهند.

ریخت‌شناسی

لنفوم‌های سلول جبه‌ای ممکن است گره‌های لنفاوی را به صورت منتشر یا با الگوی ندولار مبهم مبتلا نمایند. سلول‌های توموری معمولاً کمی بزرگتر از لنفوسیت‌های طبیعی بوده و هسته‌های نامنظم، هستک‌های نامشخص و سیتوپلاسم اندکی دارند. به صورت نادر، سلول‌ها بزرگتر بوده و از نظر ریخت‌شناسی مشابه لنفوبلاست‌ها می‌باشند. مغز استخوان در اکثریت موارد مبتلا می‌شود و در حدود ۲۰٪ بیماران، خون محیطی نیز مبتلا شده است. تومور گاهی در مجرای گوارشی ایجاد شده، اغلب به شکل ندول‌های زیرمخاطی چندکانونی تظاهر می‌کند که در ظاهر مشابه پولیپ می‌باشند (پولیپوز لنفوماتوئید).

خصوصیات ایمونوفنوتیپی و ژنتیکی. تومورها تقریباً همیشه دارای جایجایی (11;14) هستند که ژن سیکلین D1 را به جایگاه IgH متصل می‌نماید. این جایجایی، بروز سیکلین D1، یک تنظیم‌کننده چرخه سلولی (فصل ۵) را از تنظیم خارج می‌نماید و این واقعه ظاهراً یک واسطه مهم رشد



شکل ۱۷-۱۱. لنفوم منتشر سلول B بزرگ - گره لنفاوی. سلول‌های توموری هسته بزرگ با کروماتین باز و هستک برجسته دارند.

لنفوم‌های منتشر سلول B بزرگ می‌توانند در هر سنی رخ دهند؛ آنها حدود ۱۵٪ لنفوم‌های اطفال را شامل می‌شوند. بیماران به طور معمول بزرگی سریع، و اغلب توده علامت‌دار در یک یا چند محل را بروز می‌دهند. تظاهرات خارج گرهی شایع‌اند. گرچه مجرای گوارشی و مغز بیشتر درگیر می‌شوند، ولی تومورها می‌توانند به طور اولیه هر اندام یا بافتی را درگیر نمایند. برخلاف لنفوم‌های با سیر کندتر (مثلاً لنفوم فولیکولار)، درگیری کبد، طحال و مغز استخوان در زمان تشخیص شایع نیست.

بدون درمان، لنفوم‌های منتشر سلول B بزرگ مهاجم و به سرعت کشنده می‌باشند. با شیمی‌درمانی ترکیبی شدید و ایمونوتراپی ضد CD20، بهبودی کامل در ۶۰ تا ۸۰٪ بیماران به دست می‌آید؛ از میان اینها، حدود ۵۰٪ فارغ از بیماری باقی‌مانده و به نظر می‌رسد که درمان شده‌اند. برای کسانی که آن قدر خوش‌شانس نیستند، سایر درمان‌های تهاجمی (مثلاً شیمی‌درمانی با دوز بالا و پیوند سلول بنیادی خونساز) کمک‌کننده‌اند. تعیین پروفایل مولکولی براساس ریزآرایه این تومورها می‌تواند پاسخ به درمان رایج را پیش‌بینی کرده و برای شناسایی درمان‌های هدفمند جدید استفاده می‌شود.

لنفوم بورکیت

لنفوم بورکیت در بخش‌هایی از آفریقا بومی است و به صورت پراکنده در سایر مناطق جغرافیایی، شامل ایالات متحده رخ می‌دهد. از نظر بافت‌شناسی، بیماری‌های آفریقایی و غیربومی یکسان هستند، گرچه تفاوت‌های بالینی و ویروس‌شناختی وجود دارد.

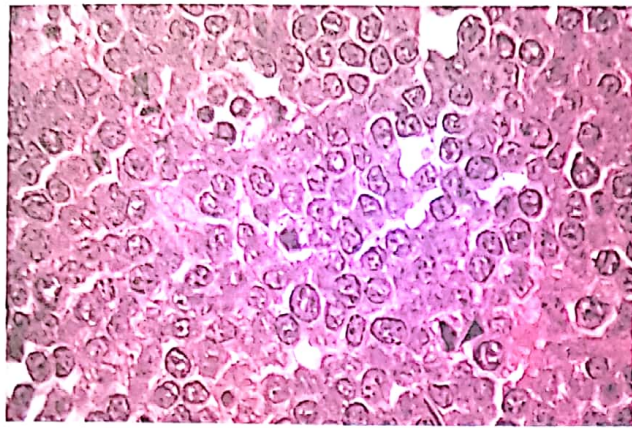
دارای حدود هسته‌ای مدور یا بیضی، کروماتین پراکنده، چندین هستک مشخص و مقادیر متوسطی سیتوپلاسم رنگ‌پریده، سلول‌های غالب می‌باشند (شکل ۱۷-۱۱). در سایر تومورها، سلول‌ها هسته‌های مدور یا چند لوبی و زیگولار داشته، یک یا دو هستک برجسته مرکزی و سیتوپلاسم فراوان رنگ‌پریده یا بازوفیل دارند. گاهی، سلول‌های تومور بسیار آناپلاستیک بوده و شامل سلول‌های غول‌آسایی شبیه سلول‌های رید اشتنبرگ، سلول‌های بدخیم لنفوم هوچکین، می‌باشند.

خصوصیات ایمونوفنوتیپی. این تومورهای سلول B بالغ آنتی‌ژن‌های اصلی سلول B مثل CD19 و CD20 را بروز می‌دهند. بسیاری از آنها IgM و یا IgG سطحی را نیز بیان می‌کنند. بروز سایر آنتی‌ژن‌ها (مثل CD10، BCL2) متغیر است.

زیرگروه‌های لنفوم منتشر سلول B بزرگ. زیرگروه‌های بالینی پاتولوژیک متعددی در دسته لنفوم منتشر سلول B بزرگ قرار دارند. لنفوم منتشر سلول B بزرگ همراه EBV در زمینه سندرم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS)، سرکوب ایمنی ایاتروژنیک (مثلاً در دریافت‌کنندگان پیوند)، و افراد مسن ایجاد می‌شود. در زمینه بعد از پیوند، این تومورها اغلب به عنوان تکثیرهای چنددودمانی سلول B مشتق از EBV آغاز می‌شوند که ممکن است در صورت بازگشت عملکرد سیستم ایمنی پسرفت کنند. در غیر این صورت، تغییر شکل به لنفوم کلونال سلول B بزرگ بعد از هفته‌ها تا ماه‌ها دیده می‌شود. هرپس ویروس سارکوم کاپوسی (KSHV)، که هرپس ویروس انسانی نوع ۸ (HHV-8) نیز نامیده می‌شود، با لنفوم افیوژن اولیه نادر همراه بوده، که ممکن است در حفره پلور، پریکارد یا پریتون ایجاد شود. این لنفوم‌ها به صورت نهفته با KSHV آلوده شده‌اند، که پروتئین‌هایی همولوگ به چندین آنکوپروتئین شناخته شده، شامل سیکلین D1، را کدگذاری می‌کنند، و به میزبانان دچار سرکوب ایمنی محدود هستند. قابل توجه اینکه، KSHV با سارکوم کاپوسی در بیماران مبتلا به AIDS نیز همراهی دارد (فصول ۴ و ۹). لنفوم سلول B بزرگ مدیاستن اغلب در زنان جوان رخ داده و تمایلی به گسترش به احشای شکمی و سیستم عصبی مرکزی را نشان می‌دهد.

ویژگی‌های بالینی

گرچه سن متوسط در زمان ظهور حدود ۶۰ سال است، ولی



شکل ۱۸-۱۱. لنفوم بورکیت - گره لنفاوی. سلول های توموری و هسته آنها نسبتاً یک دست بوده و ظاهر یکسانی دارند. به فعالیت میتوزی بالا (سر پیکان ها) و هستک های برجسته توجه کنید. نمای «آسمان پرستاره» که ناشی از حضور ماکروفاژهای طبیعی، کم رنگ و پراکنده است، در بزرگنمایی پایین تر بهتر مشاهده می شود.

تظاهرات لوسمیک نامعمول ولی امکان پذیر است و باید از ALL، که به رژیم های دارویی متفاوتی پاسخ می دهد، افتراق داده شود. لنفوم بورکیت از جمله نئوپلاسم های انسانی با سریع ترین سرعت رشد می باشد؛ البته، با رژیم های شیمی درمانی بسیار شدید، اکثریت بیماران می توانند بهبود یابند.

میلوم متعدد و تومورهای پلاسما سلی مربوطه

در تقریباً همه موارد، میلوم متعدد و تومورهای پلاسما سلی مربوطه، یک ایمونوگلوبولین کامل یا نسبی را ترشح می کنند. از آنجا که این ایمونوگلوبولین ها می توانند در سرم یافت شوند، این اختلالات گاموپاتی های تک دودمانی نیز نامیده می شوند، و همراه با ایمونوگلوبولین هایی هستند که اغلب پروتئین M نامیده می شوند. هر چند که پروتئین های M ممکن است مطرح کننده یک بدخیمی واضح باشند، ولی در افراد مسنی که از سایر جهات سالمند نیز نسبتاً شایع اند - این وضعیت گاموپاتی تک دودمانی با اهمیت نامشخص (MGUS) نامیده می شود و بعداً توضیح داده خواهد شد. در مجموع، این اختلالات مسؤول حدود ۱۵٪ مرگ ناشی از تومورهای گویچه های سفید می باشد. این تومورها در بین افراد میانسال و مسن شایع تر است.

نئوپلاسم های پلاسما سلی را می توان به شش گروه اصلی تقسیم کرد: (۱) میلوم متعدد، (۲) پلاسما سیتوم منفرد، (۳) لنفوم لنفو پلاسما سیتیک، (۴) بیماری زنجیره سنگین، (۵) آمیلوئیدوز اولیه و (۶) MGUS. تمرکز ما در اینجا بر مهم ترین این اختلالات، میلوم متعدد و لنفوم لنفو پلاسما سیتیک می باشد،

پاتوژنز

لنفوم بورکیت به میزان زیادی با جابه جایی های درگیر کننده ژن MYC بر روی کروموزوم ۸ همراه است. اغلب جابه جایی ها MYC را به ژن IgH بر روی کروموزوم ۱۴ متصل می کنند، ولی جابه جایی های مختلف که محل زنجیره سبک κ و λ را به ترتیب روی کروموزوم ۲ و ۲۲ درگیر می کنند، نیز مشاهده می شوند. نتیجه خالص هر کدام مشابه است - اختلال در تنظیم و بروز بیش از حد پروتئین MYC. نقش MYC در تغییر شکل در فصل ۵ بحث شده است. در بیشتر موارد اندمیک و حدود ۲۰٪ موارد تک گیر، سلول های تومور به طور نهفته با EBV آلوده شده اند، ولی نقش EBV در ایجاد این تومور نامشخص باقی مانده است.

ریخت شناسی

سلول های توموری اندازه متوسط داشته و به طور معمول دارای هسته های گرد یا بیضی حاوی ۲ تا ۵ هستک واضح می باشند (شکل ۱۸-۱۱). مقادیر متوسطی سیتوپلاسم بازوفیل یا آمفوفیل وجود دارد که اغلب دارای واکوئل های کوچک مملو از لیپید می باشند (ویژگی که فقط در گسترده ها دیده می شود). میزان تکثیر فراوان و آپوپتوز به شدت مشخص کننده اند که مورد اخیر باعث حضور ماکروفاژهای بافتی فراوان و حاوی بقایای بلعیده شده هسته می شود. از آنجا که این ماکروفاژهای خوش خیم اغلب توسط یک فضای شفاف احاطه شده اند، نمای «آسمان پرستاره» را ایجاد می نمایند.

ویژگی های ایمونوفنوتیپی

این تومورهای سلول B، IgM سطحی، شاخص های اصلی سلول B مثل CD19، CD20 و شاخص های سلول B مرکز زایا مثل CD10 و BCL6 را بروز می دهند.

ویژگی های بالینی

هر دو شکل اندمیک و غیر اندمیک تک گیر بیشتر اطفال و جوانان را مبتلا می کنند. لنفوم بورکیت مسؤول تقریباً ۳۰٪ NHL های کودکان در ایالات متحده است. در هر دو شکل آن، بیماری معمولاً به صورت خارج گرهی آغاز می شود. تومورهای اندمیک اغلب به صورت توده های فک بالا یا فک پایین تظاهر می کنند، در حالی که در آمریکای شمالی تومورهای شکمی بیشتر باعث درگیری روده، خلف صفاق و تخمدان ها می گردند.

شایع است.

تکثیر سلول‌های میلوم توسط سایتوکاین اینترلوکین ۶ (IL-6) که توسط فیبروبلاست‌ها و ماکروفاژهای استرومایی مغز استخوان تولید می‌شود، تقویت می‌گردد. جذب استخوان مشخص ناشی از ترشح سایتوکاین‌های خاص (مثل IL-1 β ، عامل نکروزدهنده تومور، IL-6) از سلول‌های میلوم می‌باشد. این سایتوکاین‌ها تولید سایتوکاین دیگری را به نام RANK لیگاند تحریک می‌کنند، که باعث تمایز و فعالیت جذبی استئوکلاست‌ها می‌گردد (فصل ۲۰).

بیماران مبتلا به میلوم دچار سرکوب ایمنی هستند. به علت سازوکارهای نامشخص، سلول‌های میلوم با عملکرد پلاسماسل‌های طبیعی تداخل نموده، منجر به نقایصی در تولید آنتی‌بادی‌ها می‌گردند. بنابراین، اگرچه پلاسما معمولاً حاوی افزایش ایمونوگلوبولین به علت وجود پروتئین M می‌باشد، اما سطوح آنتی‌بادی‌های دارای عملکرد اغلب به صورت بارزی کاهش دارد، و بیماران را در خطر بالای عفونت‌های باکتریایی قرار می‌دهد.

اختلال عملکرد کلیوی یک مشکل شایع و جدی در میلوم است. این مسئله ناشی از اثرات پاتولوژیک متعددی می‌باشد که ممکن است به تنهایی یا در ترکیب با مسائل دیگر رخ دهد. مهم‌ترین آنها قالب‌های پروتئینی انسدادی است، که اغلب در توبول‌های پیچ‌خورده دور و مجاری جمع‌کننده تشکیل می‌شوند. قالب‌ها حاوی مقدار زیادی پروتئین بنس جونز به همراه مقادیر مستغیری ایمونوگلوبولین‌های کامل، پروتئین تام هورسفال، و آلبومین هستند. رسوب زنجیره سبک در گلوبول‌ها یا بافت بینابینی، هم به شکل آمیلوئید و هم رسوب‌های خطی، نیز ممکن است در اختلال عملکرد کلیه دخیل باشند. کامل‌کننده حمله به کلیه‌های پرکلسمی است، که ممکن است منجر به دهیدراتاسیون و سنگ‌های کلیوی و حملات مکرر پیلونفریت‌های باکتریایی شود، که در واقع به علت هایپوگاماگلوبولینمی می‌باشد.

گاموپاتی تک‌دودمانی با اهمیت نامشخص

گاموپاتی تک‌دودمانی با اهمیت نامشخص (MGUS) واژه‌ای است که برای گاموپاتی‌های تک‌دودمانی در افراد بدون علامت، مورد استفاده قرار می‌گیرد. پروتئین‌های M در سرم ۱ تا ۳ درصد افراد سالم بدون علامت مسن‌تر از ۵۰ سال دیده می‌شود و در نتیجه MGUS شایع‌ترین تکثیر پلاسماسلی

بحث مختصری هم از سایر اختلالات همراه خواهد بود.

میلوم متعدد

میلوم متعدد یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌های لنفاوی است؛ حدود ۲۰,۰۰۰ مورد جدید هر ساله در ایالات متحده تشخیص داده می‌شوند. متوسط سن در زمان تشخیص ۷۰ سال است، و در مردان و جمعیت آفریقایی شایع‌تر می‌باشد. به طور عمده مغز استخوان را درگیر می‌کند و معمولاً با ضایعات لیستیک در سرتاسر دستگاه اسکلتی همراه می‌باشد.

شایع‌ترین پروتئین M که از سلول‌های میلوم ساخته می‌شود IgG (۶۰٪) و بعد IgA (۲۵-۲۰٪) می‌باشد. حضور IgM، IgD یا IgE نادر است. در ۲۰-۱۵٪ باقیمانده، پلاسماسل‌ها فقط زنجیره‌های سبک κ یا λ تولید می‌کنند. به دلیل وزن مولکولی پایین آنها، زنجیره‌های سبک آزاد در ادرار دفع می‌شوند و در اینجا به آنها پروتئین‌های بنس - جونز^(۱) می‌گویند. پلاسماسل‌های بدخیم حتی به صورت شایع‌تر، هم مولکول‌های ایمونوگلوبولین کامل و هم زنجیره‌های سبک آزاد ترشح کرده و بنابراین هم پروتئین‌های M سرمی و هم پروتئین‌های بنس - جونز تولید می‌کنند. همان‌طور که خواهیم دید، زنجیره‌های سبک اضافی اثرات پاتوژن مهمی دارند.

پلاسماسیتوم منفرد

گاهی تومورهای پلاسماسل‌ها به صورت پلاسماسیتوم منفرد ظاهر می‌کنند که اسکلت یا بافت‌های نرم را مبتلا می‌نمایند. پلاسماسیتوم‌های اسکلتی منفرد در همان محل‌های میلوم متعدد دیده می‌شوند و معمولاً در طی دوره ۵ تا ۱۰ ساله به میلوم متعدد تمام عیار پیشرفت می‌نمایند؛ بهتر است این تومورها را به عنوان مرحله زودرس میلوم متعدد دانست. افزایش متوسط پروتئین‌های M در برخی از موارد در زمان تشخیص وجود دارد. در مقابل، پلاسماسیتوم‌هایی که در بافت‌های نرم ایجاد می‌شوند (اغلب در مجاری تنفسی فوقانی) به طور نادرتر انتشار یافته و اغلب توسط برداشت موضعی درمان می‌شوند.

پاتوژنز میلوم

همانند بیشتر بدخیمی‌های سلول B، میلوم‌ها اغلب دارای جابه‌جایی‌های کروموزومی جایگاه IgH در کروموزوم ۱۴ و ژن‌های متعدد دیگری، شامل ژن‌های سیکلین D1، رسپتور ۳ عامل رشد فیبروبلاست، و سیکلین D3، می‌باشند. در مراحل بعدی، جابه‌جایی درگیرکننده MYC نیز گاهی دیده می‌شوند. همان‌طور که از این لیست ژن‌ها می‌توان حدس زد، اختلال در تنظیم سیکلین‌های D در میلوم متعدد

1- Bence-Jones proteins

آمیلوئیدوز اولیه. همان طور که پیشتر ذکر شد (فصل ۴)، تکثیر تک دودمانی پلاسماسل‌هایی که زنجیره‌های سبک آزاد ترشح می‌کنند زمینه‌ساز آمیلوئیدوز اولیه هستند. رسوبات آمیلوئیدی (از نوع AL) شامل زنجیره‌های سبکی است که به صورت ناکامل تجزیه شده‌اند.

ریخت شناسی

مالتیپل میلوم معمولاً به صورت ضایعات استخوانی تخریبی چندکانونی که اغلب ستون مهره، دنده‌ها، جمجمه، لگن، ران، ترقوه، و کتف را درگیر می‌کند، ظاهر می‌شود. ضایعات اغلب در حفرة مغز استخوان آغاز شده، استخوان اسفنجی را تخریب کرده و باعث تخریب پیشرونده استخوان قشری می‌شوند. این فرآیند تخریبی به نوبه خود اغلب باعث شکستگی‌های پاتولوژیک می‌شود، که معمولاً در ستون مهره‌ها یا ران رخ می‌دهند. ضایعات استخوانی معمولاً به صورت نقایص منگنه‌ای^(۲) با قطر ۱ تا ۴ سانتی‌متر به نظر می‌رسند (شکل ۱۹A-۱۱). ولی در بعضی بیماران از دست دادن منتشر مواد معدنی اسکلت دیده می‌شود. بررسی میکروسکوپی مغز استخوان نشان‌دهنده افزایش تعداد پلاسماسل‌هاست، که معمولاً بیش از ۳۰ درصد سلولاریته آن را تشکیل می‌دهند. سلول‌های میلوم می‌توانند مشابه پلاسماسل‌های طبیعی بوده ولی آنها اغلب خصوصیات غیرطبیعی مثل هستک‌های برجسته یا انکلوژیون‌های سیتوپلاسمی غیرطبیعی حاوی ایمونوگلوبولین دارند (شکل ۱۹B-۱۱). با پیشرفت بیماری پلاسماسل‌ها ممکن است در طحال، کبد، کلیه‌ها، ریه‌ها، گره‌های لنفاوی و سایر مناطق بافت نرم ارتشاح یابند. در مراحل نهایی، ممکن است تابلوی لوسمیک ظاهر شود.

درگیری کلیوی (نفروز میلومی) با قالب‌های پروتئینی در لوله‌های پیچیده انتهایی و مجاری جمع‌کننده همراه است، و اغلب حاوی پروتئین‌های بنس - جونز همراه با مقادیر متغیر ایمونوگلوبولین‌های کامل، پروتئین تام - هورسفال و آلبومین نیز می‌باشند. سلول‌های غول‌پیکر چند هسته‌ای مشتق از ماکروفاژها معمولاً این قالب‌ها را احاطه می‌کنند. نکروز و آتروفی سلول‌های پوششی مجاور قالب‌ها بسیار معمول بوده و علت آن اثرات سمی پروتئین‌های بنس - جونز می‌باشد. سایر فرآیندهای پاتولوژیک دیگر ناشی از درگیری کلیه عبارتند از کلسیفیکاسیون متاستاتیک ناشی از جذب استخوان و هیپرکلسمی؛ آمیلوئیدوز زنجیره

می‌باشد. علیرغم نام آن، شواهد روزافزونی به دست می‌آید که MGUS یک ضایعه پیش‌ساز است که استعداد تبدیل به میلوم متعدد را دارد. در بین مبتلایان به MGUS، یک تومور پلاسماسل علامتدار، شایع‌ترین آن میلوم متعدد، با سرعت ۱٪ در هر سال ایجاد می‌شود. به علاوه، پلاسماسل‌های کلونی در MGUS دارای همان جابجایی‌های کروموزومی میلوم متعدد تمام عیار می‌باشند. تشخیص MGUS باید با احتیاط و فقط بعد از رد دقیق تمام اشکال دیگر گاموپاتی‌های تک‌دودمانی مخصوصاً میلوم متعدد مطرح شود. در کل، مبتلایان به MGUS کمتر از ۳gm/dL پروتئین تک‌دودمانی در سرم خود داشته و فاقد پروتئین‌آوری بنس - جونز می‌باشند.

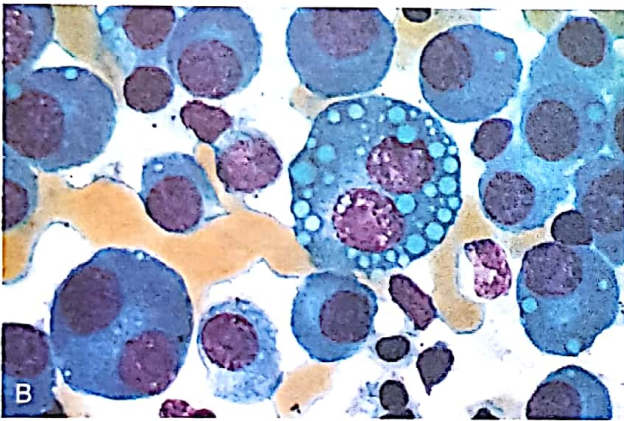
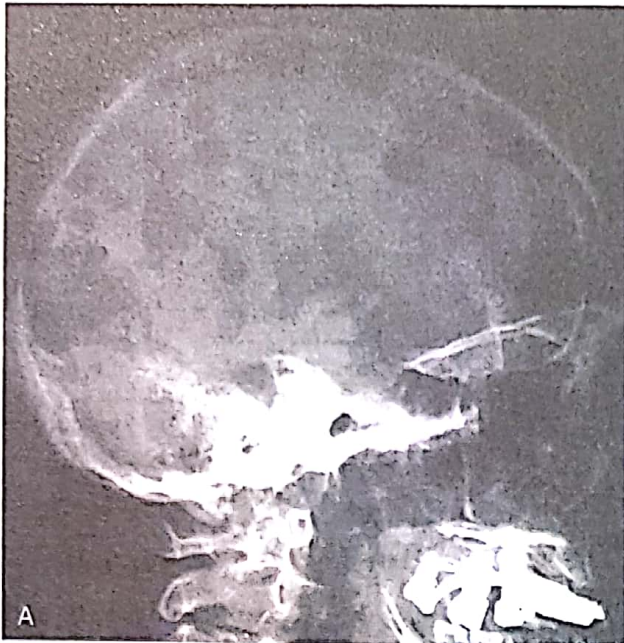
لنفوم لنفوپلاسماسیتیک

لنفوم لنفوپلاسماسیتیک در دسته لنئوپلاسم‌های پلاسماسلی قرار دارد، زیرا سلول‌های تومور پروتئین M و در اکثر موارد از نوع IgM تولید می‌کنند ولی از جهات دیگر متمایز هستند. این تومور از تکثیر مختلط سلول‌های B، از لنفوسیت‌های کوچک تا لنفوسیت‌های پلاسماسیتیک تا پلاسماسل‌ها تشکیل شده است. آنها همانند لنفوم سلول B با سیر کند رفتار کرده و معمولاً در زمان تشخیص گره‌های لنفاوی، مغز استخوان و طحال را مبتلا کرده‌اند. اغلب، مقادیر زیاد IgM باعث چسبندگی خون و ایجاد سندرمی به نام ماکروگلوبولینمی والدنستروم^(۱) شده که در ادامه بحث می‌شود. سایر علایم ناشی از ارتشاح بافت‌های مختلف مخصوصاً مغز استخوان به وسیله سلول‌های توموری می‌باشد. تولید زنجیره‌های سبک و سنگین ایمونوگلوبولین معمولاً به صورت متعادل بوده و در نتیجه زنجیره‌های سبک آزاد و پروتئینوری بنس - جونز دیده نمی‌شود. برخلاف میلوم، این تومور ضایعات استخوانی لیتیک ایجاد نمی‌کند و فقط ندرتاً با آمیلوئیدوز همراه است.

بیماری زنجیره سنگین. بیماری زنجیره سنگین یک بیماری اختصاصی نبوده بلکه گروهی از ضایعات تکثیری است که در آنها فقط زنجیره‌های سنگین، اغلب IgA، تولید می‌شود. بیماری زنجیره سنگین IgA تمایل ویژه‌ای به درگیری بافت‌های لنفاوی که محل طبیعی تولید IgA باشند، دارد، مثل روده باریک و راه‌های تنفسی، و ممکن است نمایانگر نوعی از لنفوم خارج گرهی ناحیه حاشیه‌ای (بعداً بحث می‌شود) باشد. بیماری نادرتر زنجیره سنگین IgG اغلب به صورت لنفادنوپاتی منتشر و هپاتواسپلنومگالی تظاهر کرده و از نظر بافت‌شناسی مشابه لنفوم لنفوپلاسماسیتیک می‌باشد.

1- Waldenström macroglobulinemia

2- punched-out defects



شکل ۱۱-۱۹. A) تصویر رادیولوژی جمجمه، نمای جانبی. نقایص استخوانی منگنه‌ای با حدود مشخص در کالواریم کاملاً واضح هستند. B) آسپیراسیون مغز استخوان. سلول‌های طبیعی مغز استخوان به میزان زیادی توسط پلاسماسل‌ها جایگزین شده‌اند که شامل اشکال غیرمعمول همراه با هسته‌های متعدد، هستک‌های برجسته و قطرک‌های سیتوپلاسمی حاوی ایمونوگلوبولین می‌باشند.

● علایم مربوط به هیپرویسکوزیته ممکن است به دلیل تولید بیش از حد و تجمع پروتئین‌های M روی دهد، ولی این تظاهر بالینی بیشتر مشخصه لنفوم لنفوپلاسماسیتیک می‌باشد.

تشخیص میلوم متعدد باید در صورت حضور نقایص رادیولوژیک موضعی و منگنه‌ای مشخص در استخوان مورد شک قرار گیرد. به خصوص زمانی که در ستون مهره یا بخش فوقانی جمجمه باشند. الکتروفورز سرم و ادرار یک ابزار تشخیصی مهم است. در ۹۹٪ بیماران یک قله تک‌دومانی از

سبک (AL)، که گلوبول‌های کلیه و عروق خونی را درگیر می‌کند؛ و پیلونفریت باکتریایی، ثانویه به افزایش حساسیت به عفونت‌های باکتریایی. به صورت ناشایع‌تر، ارتشاح بینابینی پلاسماسل‌های نئوپلاسمی نیز دیده می‌شود.

لنفوم لنفوپلاسماسیتیک برعکس میلوم متعدد با ضایعات لیتیک اسکلتی همراه نمی‌باشد. در واقع، سلول‌های نئوپلاسمی باعث ارتشاح منتشر مغز استخوان، گره‌های لنفاوی، طحال و گاهی اوقات کبد می‌شوند. ارتشاح سایر اعضا مخصوصاً به دنبال پیشرفت بیماری نیز دیده می‌شود. ارتشاح سلولی حاوی لنفوسیت‌ها، پلاسماسل‌ها و لنفوسیت‌های پلاسماسیتیک با تمایز متوسط می‌باشد. سایر اشکال نئوپلاسم‌های پلاسماسلی یا قبلاً بحث شده‌اند (مثل آمیلوئیدوز اولیه) (فصل ۴) یا آنقدر نادرند که نیازی به توضیح بیشتر ندارند.

ویژگی‌های بالینی

تظاهرات بالینی تومورهای پلاسماسلی متغیر می‌باشد و ناشی از اثرات تخریبی یا آسیب‌رسان سلول‌های توموری در بافت‌های مختلف و عوارض مربوط به ایمونوگلوبولین‌های کامل یا نسبی مترشح‌ه توسط سلول‌های تومور می‌باشند.

تابلوی بالینی - آسیب‌شناختی اصلی مالتیپل میلوم به صورت زیر خلاصه می‌شود:

- درد استخوانی، ناشی از شکستگی‌های پاتولوژیک. شکستگی‌های پاتولوژیک ستون فقرات ممکن است منجر به فشار روی طناب نخاعی، که یک اورژانس انکولوژی است، شود.
- هیپرکلسمی به دنبال جذب استخوان منجر به تظاهرات عصبی مثل گیجی و بی‌حالی و نیز بیماری کلیوی گردد.
- کم‌خونی ناشی از جایگزینی مغز استخوان با سلول‌های تومور و نیز مهار خونسازی با سازوکارهای نامشخص.
- عفونت‌های مکرر ناشی از باکتری‌هایی مثل استافیلوکوک طلایی، استرپتوکوک پنومونه و اشرشیا کولی ناشی از سرکوب قابل توجه ایمنی هومورال طبیعی هستند.
- نارسایی کلیوی (در حدود ۵۰٪ بیماران) روی می‌دهد و از شرایط مختلفی مثل اثرات سمی پروتئین‌های بنس - جونز بر روی سلول‌های لوله‌های کلیوی، عفونت‌های باکتریایی، هیپرکلسمی و آمیلوئیدوز ناشی می‌شود.
- آمیلوئیدوز نوع AL (۵ تا ۱۰ درصد بیماران)

حضور سلول غول آسای توموری، سلول رید - اشتنبرگ، مشخص می شود. برخلاف NHLها، لنفوم های هوچکین از یک گره لنفاوی منفرد یا زنجیره ای از گره های لنفاوی منشأ گرفته و به صورت مشخص و پله پله به گره های تشریحی مجاور گسترش می یابند. گرچه در حال حاضر شناخته شده که لنفوم های هوچکین تومورهای غیر معمول با منشأ سلول B هستند، ولی با خصوصیات آسیب شناختی و بالینی نامعمول خود از NHLها تمایز داده می شوند.

طبقه بندی. پنج زیرگروه لنفوم هوچکین شناسایی شده است: (۱) اسکلروز ندولار، (۲) سلولاریته مختلط، (۳) غنی از لنفوسیت، (۴) کم لنفوسیت و (۵) برتری لنفوسیت. در چهار زیرگروه اول سلول های رید اشتنبرگ در ویژگی های ریخت شناسی و ایمونوفنوتیپی مشخصی مشترک اند (بعداً توضیح داده می شود)، و باعث می شوند بعضی محققان این موارد را با هم تحت عنوان "لنفوم هوچکین کلاسیک" بیاورند. نوع برتری لنفوسیت با بروز شاخص های مرکز زایای B توسط سلول های رید اشتنبرگ مجزا می شود. این زیرگروه و دو شکل شایع تر لنفوم هوچکین کلاسیک، اسکلروز ندولار و سلولاریته مختلط، توضیح داده می شوند.

ریخت شناسی

لازمه تشخیص لنفوم هوچکین سلول های رید - اشتنبرگ (RS) می باشد (شکل ۲۰-۱۱)، سلولی بزرگ (قطر ۴۵-۱۵ μm) همراه با هسته بزرگ چند لوبی، هستک برجسته و سیتوپلاسم فراوان و معمولاً کمی اتوزینوفیلیک. نمونه مشخص آن سلول هایی با دو هسته یا لوب هسته ای هستند که قرینه آینه ای هم بوده و هر یک دارای یک هستک اسیدوفیل بزرگ (شبیه انکلوزیون) می باشند که توسط منطقه ای شفاف احاطه شده است. اینها روی هم رفته نمای چشم جغد را تداعی می کنند. غشا هسته متمایز است. سلول های RS معمول و واریانت های آن ایمونوفنوتیپ مشخصی دارند، آنها CD15 و CD30 را بروز داده و از بیان CD45 (آنتی ژن شایع لکوسیت)، آنتی ژن های سلول B و T عاجزند. همان طور که خواهیم دید، سلول های RS "کلاسیک" در زیرگروه سلولاریته مختلط معمول بوده، در زیر گروه اسکلروز ندولار نامعمول، و در زیرگروه برتری لنفوسیت نادر می باشد؛ در این دو زیرگروه آخر، سایر انواع مشخص سلول RS برتری دارند.

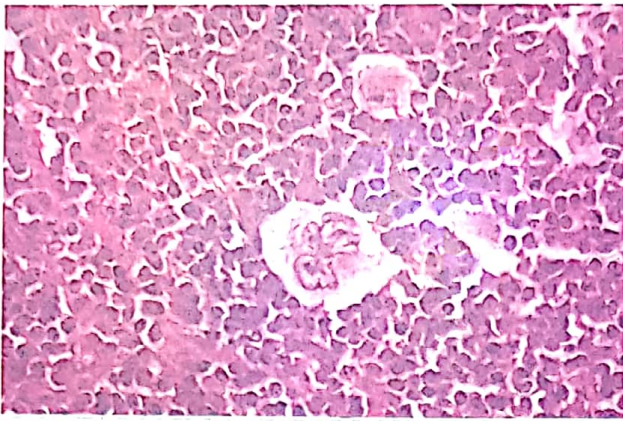
لنفوم هوچکین اسکلروز ندولار شایع ترین شکل است. میزان بروز آن در مرد و زن برابر بوده و تمایل قابل توجهی به درگیری گره های لنفاوی تحتانی گردن، بالای

ایمونوگلوبولین های کامل یا زنجیره های سبک ایمونوگلوبولین آزاد در سرم، ادرار یا هر دو یافت می شود. در اندک موارد باقیمانده، ایمونوگلوبولین های تک دودمانی آزاد را معمولاً می توان درون پلاسماسل ها یافت؛ در این موارد ضایعه گاهی اوقات میلوم غیرترشحی نامیده می شود. ارزیابی مغز استخوان جهت تأیید وجود تکثیر پلاسماسل ها مورد استفاده قرار می گیرد. لنفوم لنفو پلاسماستیک افراد مسن تر را مبتلا کرده؛ اوج بروز آن بین دهه های شش و هفت زندگی است. بیشتر علایم و نشانه های بالینی به علت ترشح زیاد IgM (ماکروگلوبولین) از سلول های توموری می باشد. ماکروگلوبولین ها به دلیل اندازه شان، ویسکوزیته خون را افزایش می دهند. این امر باعث ایجاد سندرمی می گردد که ماکروگلوبولینمی والدنشتروم نامیده شده و دارای خصوصیات زیر می باشد:

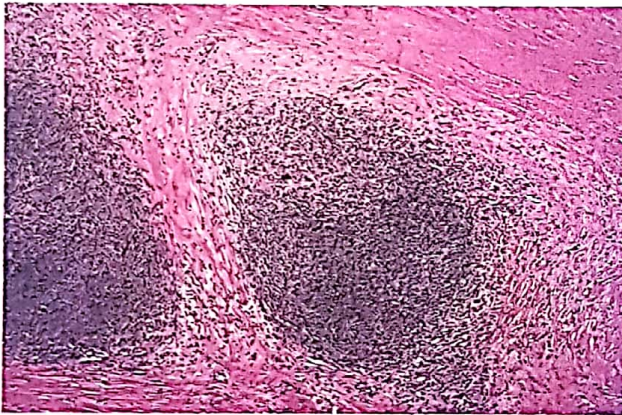
- اختلالات بینایی، به دلیل پیچ خوردگی و گشادی قابل توجه سیاهرگ های شبکیه؛ خونریزی ها و اگزودای شبکیه می توانند باعث مشکلات بینایی نیز شوند.
 - مشکلات عصبی مثل سردرد، سرگیجه، وزوز گوش، کری و استوپور که ناشی از کندی جریان خون و ایستایی آن می باشد.
 - خونریزی، به دلیل ایجاد مجموعه هایی بین ماکروگلوبولین ها و عوامل انعقادی که باعث اختلال عملکرد پلاکت ها می گردد.
 - کرایوگلوبولینمی ها، به دلیل رسوب ماکروگلوبولین ها در دمای پایین و ایجاد علایمی از قبیل پدیده رینود و کهیر ناشی از سرما.
- مالتیپل میلوم یک بیماری پیشرونده است و متوسط بقای بیماران بین ۴ تا ۶ سال می باشد. وضعیت بیماران با پیشرفت درمان های متعدد جدید تا حدی بهتر شده است، این درمان ها شامل مهارکننده های پروتئازوم، که باعث القای آپوپتوز پلاسماسل می شوند، و آنالوگ های تالیدومید، که ریزمحیط زیست مغز استخوان را به گونه ای تغییر می دهند که باعث مهار رشد و بقای پلاسماسل شوند، می باشند (به یاد آورید که تالیدومید به دلیل اثرات تراتوژن آن در خانم های باردار از بازار جمع آوری شد). لنفوم لنفو پلاسماستیک برای مدتی به خوبی به رژیم های شیمی درمانی نسبتاً ملایم و پلاسمافرز، که باعث دفع ماکروگلوبولین ها می شود، پاسخ می دهد؛ میزان بقای متوسط ۴ تا ۵ سال است. در حال حاضر، نه میلوم و نه لنفوم لنفو پلاسماستیک قابل درمان نیستند.

لنفوم هوچکین

لنفوم هوچکین شامل گروه مجزایی از نئوپلاسم هاست که با

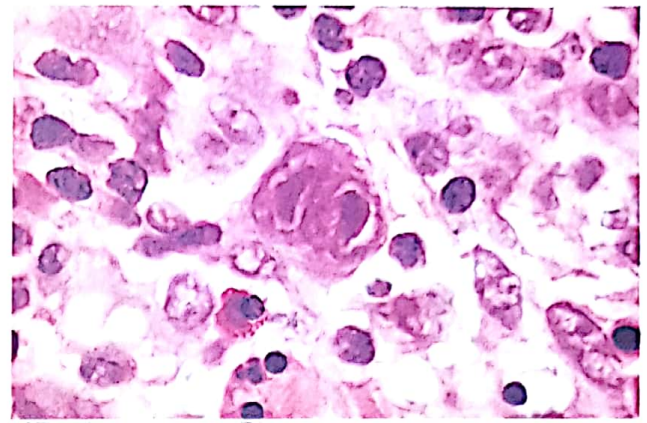


شکل ۲۱-۱۱. لنفوم هوچکین، نوع اسکروز ندولار - گره لنفاوی. یک «سلول لاکونار» مجزا همراه با هسته چند لوبی حاوی هستک‌های متعدد ریز که در فضای شفافی که به واسطه جمع‌شدگی سیتوپلاسم آن ایجاد شده است، قرار گرفته است. این سلول به وسیله لنفوسیت‌ها احاطه شده است.



شکل ۲۲-۱۱. لنفوم هوچکین نوع اسکروز ندولار - گره لنفاوی. در تصویر با بزرگنمایی پایین به خوبی نوارهای خوب شکل گرفته کلاژن صورتی و بدون سلول که سلول‌های تومور را به ندول‌هایی تقسیم کرده‌اند، دیده می‌شود.

لنفوم هوچکین با برتری لنفوسیت. این زیرگروه حدود ۵٪ موارد لنفوم هوچکین را دربر گرفته و با حضور سلول‌های RS نوع لنفوهیستوسیتی (L&H) که دارای هسته ظریف چندلوبی متورم مشابه ذرت بو داده می‌باشد (سلول پاپ کورن)، مشخص می‌شود. انواع L&H معمولاً درون ندول‌های بزرگ حاوی سلول‌های B کوچک در حال استراحت به همراه تعداد متغیری از ماکروفاژها قرار دارند (شکل ۲۴-۱۱). سایر انواع سلول‌های واکنشی مثل ائوزینوفیل‌ها، نوتروفیل‌ها و پلاسماسل‌ها، به تعداد کم وجود دارند یا اصلاً وجود ندارند، و سلول‌های RS کلاسیک بسیار نادر هستند، برخلاف انواع رید - اشتنبرگ در اشکال

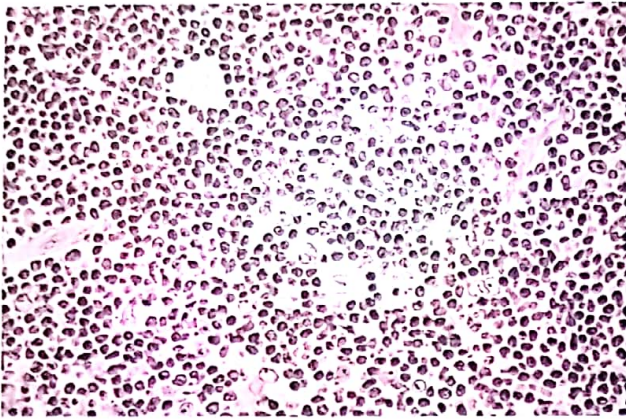


شکل ۲۰-۱۱. لنفوم هوچکین - گره لنفاوی. سلول رید - اشتنبرگ دو هسته‌ای با هستک‌های بزرگ شبه انکلوژیونی و سیتوپلاسم فراوان که توسط لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها و یک ائوزینوفیل احاطه شده است.

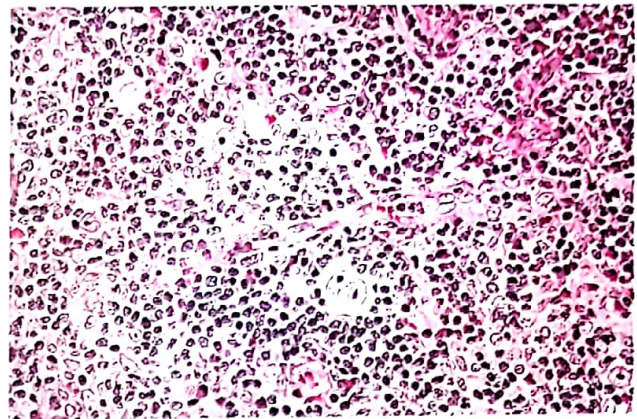
ترقوه‌ای و مدیاستن دارد. بیشتر بیماران نوجوان یا جوان بوده و پیش‌آگهی کلی آن عالی است. مشخصه ریخت‌شناسی آن عبارت است از:

- حضور نوع خاصی از سلول RS به نام **سلول لاکونار** (شکل ۲۱-۱۱). این سلول بزرگ دارای هسته منفرد چند لوبی همراه با هستک‌های کوچک و متعدد و سیتوپلاسم فراوان و رنگ‌پریده است. در نمونه‌های بافتی که با فرمالین تثبیت شده‌اند، سیتوپلاسم اغلب جمع شده، هسته را در یک فضای خالی (لاکونا) قرار می‌دهد. ایمونوفنوتیپ انواع لاکونار مشابه سلول‌های RS در زیرگروه‌های کلاسیک می‌باشد.
- حضور نوارهای کلاژنی که بافت لنفاوی درگیر را به ندول‌های با حدود مشخص تقسیم می‌کند (شکل ۲۲-۱۱). فیبروز ممکن است اندک یا فراوان بوده و ارتشاح سلولی حاوی نسبت متغیری از لنفوسیت‌ها، ائوزینوفیل‌ها، هیستوسیت‌ها و سلول‌های لاکونار می‌باشد.

لنفوم هوچکین با سلولاریته مختلط. شایع‌ترین شکل لنفوم هوچکین در افراد مسن‌تر از ۵۰ سال بوده و در کل حدود ۲۵٪ موارد را شامل می‌شود. این بیماری در مردان شایع‌تر است. سلول‌های RS کلاسیک درون ارتشاح سلولی ناهمگون حاوی لنفوسیت‌های کوچک، ائوزینوفیل‌ها، پلاسماسل‌ها و ماکروفاژها به فراوانی یافت می‌شوند (شکل ۲۳-۱۱). این زیرگروه در مقایسه با زیرگروه‌های اسکروز ندولار تمایل بیشتری به انتشار داشته و با تظاهرات سیستمیک همراه می‌باشد.



شکل ۲۴-۱۱. لنفوم هوچکین نوع با برتری لنفوسیت - گره لنفاوی. لنفوسیت‌های متعدد ظاهراً بالغ که انواع لنفوسیتی و هیستوسیتی پراکنده، بزرگ و کم‌رنگ (سلول‌های 'ذرت بوداده') را احاطه کرده‌اند.



شکل ۲۳-۱۱. لنفوم هوچکین نوع با سلولاریته مختلط - گره لنفاوی. یک سلول رید - اشترنبرگ دو هسته‌ای مشخص که توسط اتوزینوفیل‌ها، لنفوسیت‌ها و هیستوسیت‌ها احاطه شده است.

از هر فرد بازآرایی‌های ژن ایمونوگلوبولین مشابهی را نشان می‌دهد. به علاوه این مطالعات آشکار کردند که ژن‌های ایمونوگلوبولین بازآرایی شده دچار هایپرمتاسیون سوماتیک گشته‌اند. در نتیجه، در حال حاضر پذیرفته شده است که لنفوم هوچکین یک نئوپلاسم برخاسته از سلول‌های B مرکز زایا می‌باشد.

وقایعی که این سلول‌ها را تغییر شکل داده و ظاهر آنها و برنامه‌های بروز ژن را دگرگون کرده است هنوز نامشخص‌اند. سرنخی از دخالت EBV به دست آمده است. EBV در سلول‌های RS حدود ۷۰٪ موارد زیرگروه سلولاریته مختلط و تعداد کمتر سایر انواع "کلاسیک" لنفوم هوچکین وجود دارد. نکته مهم این است که الحاق ژنوم EBV در تمام سلول‌های RS یک تومور مشابه بوده، و این امر مطرح‌کننده ایجاد عفونت قبل از تغییر شکل (و احتمالاً مرتبط با آن) و گسترش دودمانی می‌باشد. بنابراین، همانند لنفوم بورکیت و لنفوم‌های سلول B در مبتلایان به نقص ایمنی، احتمالاً عفونت EBV یکی از چند مرحله دخیل در تکامل تومور مخصوصاً در زیرگروه سلولاریته مختلط می‌باشد.

ارتشاح التهابی غیرنئوپلاستیک مشخص، ناشی از چند سایتوکاین مترشح‌ه از سلول‌های RS می‌باشد که عبارتند از IL-5 (که باعث جذب و فعال شدن اتوزینوفیل‌ها می‌گردد)، عامل تغییر شکل دهنده بتا (یک عامل فیبروزیک) و IL-13 (که ممکن است سلول‌های RS را از طریق یک مکانیسم اتوکترین تحریک نماید). برعکس، سلول‌های التهابی پاسخ‌دهنده، بیش از آنکه در حکم ناظرین بی‌گناه

"کلاسیک" لنفوم هوچکین، انواع L&H شاخص‌های سلول B را بیان کرده (مثل CD20) و معمولاً CD15 و CD30 را بیان نمی‌کنند. اغلب بیماران مبتلا به این زیرگروه با لنفادنوپاتی گردنی یا زیربغلی ایزوله تظاهر کرده، و پیش‌آگهی به طور معمول عالی است.

سایر ملاحظات در تشخیص بافت‌شناختی. آشکار است که لنفوم هوچکین دارای طیف وسیعی از طرح‌های بافت‌شناختی بوده و اشکال خاص آن با فیبروز و حضور اتوزینوفیل‌ها، نوتروفیل‌ها و پلاسماسل‌ها مشخص می‌شوند که به صورت فریبنده‌ای مشابه یک فرآیند واکنشی التهابی می‌باشد. تشخیص بافت‌شناختی لنفوم هوچکین براساس شناسایی قطعی سلول‌های RS یا انواع آنها در زمینه متناسبی از سلول‌های واکنشی است. ایمونوفنوتیپ در افتراق لنفوم هوچکین از حالات واکنشی و سایر اشکال لنفوم، نقش کمی مهمی ایفا می‌کند. در تمام زیرگروه‌ها، درگیری طحال، کبد، مغز استخوان و سایر اعضا ممکن است در سیر بیماری ظاهر شده و به صورت ندول‌های نامنظمی متشکل از سلول‌های RS و سلول‌های واکنشی مشابه آنهایی که در گره‌های لنفاوی دیده می‌شود، می‌باشند.

پاتوژنز

منشأ سلول‌های RS تا قرن ۱۹ و بیشتر قرن ۲۰ ناشناخته باقی مانده بود ولی بالاخره توسط مطالعات مولکولی انجام شده بر روی سلول‌های RS منفرد ریز جداسازی شده حل گردید. این مطالعات نشان دادند که هر سلول RS گرفته شده

جدول ۱۰-۱۱. مرحله‌بندی بالینی لنفوم هوچکین و غیره‌وچکین
(طبقه‌بندی Ann Arbor)*

مرحله	توزیع بیماری
I	درگیری یک ناحیه‌گره لنفاوی (I) یا درگیری یک عضو یا بافت خارج لنفاوی منفرد (IE)
II	درگیری دو یا چند ناحیه‌گره لنفاوی در یک طرف دیافراگم (II) یا همراه با درگیری محدود اعضاء یا بافت‌های خارج لنفاوی مجاور (IIE)
III	درگیری نواحی گره لنفاوی در هر دو طرف دیافراگم (III)، که ممکن است همراه با درگیری طحال (IIIS)، عضو یا ناحیه خارج لنفاوی مجاور به صورت محدود (IIIE) یا هر دو (IIIES) باشد.
IV	کانون‌های متعدد یا منتشر درگیری یک یا چند عضو یا بافت خارج لنفاوی یا بدون درگیری لنفاوی

* تمامی مراحل براساس فقدان (A) یا حضور (B) علائم سیستمیک (تب قابل توجه، تعریق شبانه، کاهش وزن بدون توجیه بیش از ۱۰٪ وزن طبیعی بدن) نیز تقسیم‌بندی می‌شوند.

رژیم‌های درمانی جدیدی شده‌اند که استفاده از پرتودرمانی را به حداقل رسانده و از عوامل شیمی درمانی با اثر سمی کمتر استفاده می‌کنند. آنتی‌بادی‌های ضد CD30 پاسخ عالی در بیماران مبتلا به بیماری که درمان سنتی در ایشان شکست خورده، ایجاد کرده و نوید درمان "هدفمند" را داده است.

نئوپلاسم‌های لنفاوی متفرقه

از بین سایر اشکال نئوپلاسم‌های لنفاوی در طبقه‌بندی WHO، تعدادی دارای خصوصیات مهم بالینی یا منحصر به فردی هستند که به طور خلاصه توضیح داده می‌شوند.

لنفوم ناحیه حاشیه‌ای خارج گرهی^(۱)

این تومور سلول B با سیر کند معمولاً از بافت‌های پوششی مثل معده، غدد بزاقی، روده بزرگ و کوچک، ریه‌ها، اربیت و پستان منشأ می‌گیرد. اغلب لنفوم‌های ناحیه حاشیه‌ای خارج گرهی در زمینه اختلالات خودایمن (مثل سندرم شوگرن و تیروئیدیت هاشیموتو) یا عفونت‌های مزمن (از قبیل گاستریت ناشی از هلیکوباکتر پیلوری) روی داده که این حقیقت مطرح‌کننده دخالت تحریک مداوم آنتی‌ژنی در ایجاد لنفوم می‌باشد. در مورد لنفوم ناحیه حاشیه‌ای معده همراه با هلیکوباکتر پیلوری،

جدول ۹-۱۱. تفاوت‌های بالینی لنفوم هوچکین و غیره‌وچکین

لنفوم هوچکین	لنفوم غیره‌وچکین
اغلب محدود به یک گروه محوری منفرد گره‌ها (گردنی، مدیاستینال، مجاور آئورت)	درگیری گره‌های محیطی متعدد، معمول تر است.
گسترش قاعده‌مند از طریق مجاورت	گسترش غیرمجاورتی
درگیری گره‌های مزانتريک و حلقه والدیر نادر است.	درگیری گره‌های مزانتريک و حلقه والدیر معمول است.
درگیری خارج گرهی نامعمول است.	درگیری خارج گرهی معمول است.

باشند، عوامل اضافه‌ای مثل لیگاند CD30 تولید می‌کنند که به رشد و بقای سلول‌های RS کمک کرده و باعث واکنش بافتی بیشتر می‌شود.

ویژگی‌های بالینی و مرحله‌بندی. لنفوم هوچکین، همانند NHL، معمولاً به صورت بزرگی بدون درد گره‌های لنفاوی بروز می‌کند. هر چند که افتراق قطعی آن از NHL فقط از طریق بیوپسی گره لنفاوی امکان‌پذیر است ولی چندین نمای بالینی به نفع تشخیص لنفوم هوچکین می‌باشند (جدول ۹-۱۱). وقتی که تشخیص اثبات شد، از مرحله‌بندی جهت هدایت درمان و تعیین پیش‌آگهی استفاده می‌شود (جدول ۱۰-۱۱). بیماران جوان‌تر با زیرگروه‌های مطلوب‌تر اغلب در مراحل بالینی I یا II بوده و معمولاً تظاهرات سیستمیک ندارند. مبتلایان به بیماری پیشرفته (مراحل III و IV) با احتمال بیشتری عوارض سیستمیک مثل تب، کاهش وزن، خارش و کم‌خونی خواهند داشت.

به دلیل عوارض طولانی‌مدت پرتودرمانی، حتی بیماران مبتلا به بیماری مرحله I هم در حال حاضر با شیمی درمانی سیستمیک درمان می‌شوند. بیماری پیشرفته‌تر نیز به طور کلی با شیمی درمانی، و گاهی با پرتودرمانی ناحیه درگیر در محل‌های بیماری حجیم، درمان می‌شود. چشم‌انداز بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین، حتی آنهایی که بیماری پیشرفته دارند، بسیار خوب است. میزان بقای ۵ ساله برای بیماران مرحله I-A یا II-A نزدیک به ۱۰۰٪ می‌باشد. حتی در بیماری پیشرفته (مراحل IV-A یا IV-B) میزان بقای ۵ ساله بدون بیماری حدود ۵۰٪ است. کسانی که بعد از استفاده از پروتکل‌های پرتودرمانی به مدت طولانی زنده می‌مانند، در معرض خطر بالایی از نظر ایجاد بدخیمی‌های خاص مثل سرطان ریه، ملانوم و سرطان پستان می‌باشند. این نتایج هوشیارانه باعث تلاش در جهت تولید

1- Extranodal marginal zone lymphoma

T پوستی می نامند. میکوزیس فونگوئیدس معمولاً با بثورات اریترودرمیک غیراختصاصی بروز می کند که با گذشت زمان به مرحله پلاکی و سپس به مرحله توموری پیشرفت می کند. از نظر بافت شناسی سلول های T نئوپلاستیک، اغلب همراه با ظاهر شبیه مخ که توسط چین خوردگی های قابل توجه غشاهای هسته ایجاد شده است، در اپیدرم و قسمت فوقانی درم ارتشاح می یابند. در بیماری پیشرونده، انتشار گرهی و احشایی روی می دهد. سندرم سزاری یک وضعیت بالینی است که با موارد زیر مشخص می شود: (۱) اریترودرمی پوسته دهنده فراگیر و (۲) حضور سلول های توموری (سلول های سزاری) در خون محیطی. سلول های توموری در حال گردش در ۲۵٪ موارد میکوزیس فونگوئیدس در مرحله پلاکی یا توموری دیده می شود. مبتلایان به مرحله اولیه میکوزیس فونگوئیدس اغلب چندین سال زنده مانده، در حالی که مبتلایان به مرحله توموری، بیماری احشایی یا سندرم سزاری معمولاً ۱ تا ۳ سال زنده می مانند.

لوسمی/لنفوم سلول T بزرگسالان

این یک نئوپلاسم سلول T CD4+ است که توسط یک رتروویروس، ویروس لوسمی سلول T انسانی نوع ۱ (HTLV-1) ایجاد می شود. HTLV-1 در جنوب ژاپن، حوزه کارائیب و آفریقای غربی اندمیک بوده و در سایر نقاط مثل جنوب شرق ایالات متحده به صورت تک گیر روی می دهد. پاتوژنز این تومور در فصل ۵ بحث شده است. عفونت HTLV-1 علاوه بر ایجاد بدخیمی های لنفاوی می تواند باعث میلیت عرضی، یک بیماری دمیلیتیزان پیشرونده که دستگاه عصبی مرکزی و طناب نخاعی را مبتلا می کند، نیز شود.

لوسمی/لنفوم سلول T بزرگسالان به صورت شایع با ضایعات پوستی، لنفادنوپاتی، هپاتواسپلنومگالی، هیپرکلسمی و حضور تعداد متغیری از لنفوسیت های بدخیم در خون محیطی مشخص می شود. علاوه بر CD4، سلول های لوسمیک میزان بالای CD25، زنجیره α گیرنده IL-2، را بروز می دهند. در بیشتر بیماران تومور بسیار مهاجم بوده و به درمان به طور ضعیفی پاسخ می دهد. متوسط مدت بقا حدود ۸ ماه است. در ۱۵-۲۰٪ بیماران، بیماری سیر مزمنی شبیه میکوزیس فونگوئیدس دارد.

لنفوم سلول T محیطی

اینها گروه ناهمگونی از تومورها هستند که در مجموع حدود ۱۰ تا ۱۵٪ NHL های بزرگسالان را تشکیل می دهند. گرچه چند زیر گروه نادر مجزا در این گروه وجود دارد، ولی اکثر تومورهای این گروه طبقه بندی نشده اند. در کل آنها تومورهای مهاجمی

ریشه کنی ارگانیزم با درمان آنتی بیوتیکی اغلب باعث پسرقت سلول های توموری شده که برای رشد و بقا به سایتوکاین های مترشحه توسط سلول های T اختصاصی هلیکوپاکتر پیلوری وابسته اند (فصل ۵). این لنفوم ها در سایر نقاط اغلب با برداشتن موضعی یا پرتودرمانی بهبود می یابند. چندین ناهنجاری سیتوژنتیک راجعه شناسایی شده اند، که شایع ترین آنها جابه جایی (11;18) که ژن های MALT1 و IAP2 را درگیر می کند، می باشد. از نظر اهمیت بالینی، وجود t(11;18) به شدت پیش بینی کننده شکست تومورهای معده در پاسخ به درمان آنتی بیوتیکی می باشد.

لوسمی سلول مودار

لوسمی سلول مودار یک نئوپلاسم غیرمعمول و با سیر کند سلول B می باشد که به واسطه حضور سلول های لوسمیک که دارای استئاله های سیتوپلاسمی ظریف و شبیه مو می باشند، مشخص می شود. سلول های توموری شاخص های اصلی سلول B (CD19 و CD20)، ایمونوگلوبولین سطحی و CD11c و CD103 را بروز می دهند. دو آنتی ژن آخر بر روی بیشتر انواع تومورهای سلول B دیگر یافت نمی شوند و در نتیجه کاربرد تشخیصی دارند. در واقع تمام موارد با جهش های فعال کننده در سرین/ترئونین کیناز BRAF همراه بوده، که در سرطان های مختلف دیگر هم جهش یافته است (فصل ۵).

لوسمی سلول مودار معمولاً در مردان مسن دیده می شود و تظاهرات آن ناشی از ارتشاح مغز استخوان و طحال است. اسپلنومگالی که اغلب حجیم است، شایع ترین و گاهی تنها یافته فیزیکی غیرطبیعی است. پان سیتوپنی، ناشی از ارتشاح مغز استخوان و گیرافتادن سلول ها داخل طحال، در بیش از نیمی از بیماران دیده می شود. درگیری گره لنفاوی تنها به ندرت دیده می شود. لکوسیتوز ناشایع است و فقط در ۲۰-۱۵٪ بیماران دیده می شود ولی سلول های مودار پراکنده را می توان در گستره خون محیطی اغلب بیماران شناسایی کرد. بیماری خفیف است ولی در صورت عدم درمان پیشرفت می کند. پان سیتوپنی و عفونت ها مشکلات اصلی بالینی می باشند. برخلاف بیشتر نئوپلاسم های لنفاوی دیگر با درجه پایین، این تومور به شدت به عوامل شیمی درمانی مخصوصاً نوکلئوزیدهای پورینی حساس می باشد. پاسخ کامل طولانی یک قانون و پیش آگهی کلی عالی است.

میکوزیس فونگوئیدس و سندرم سزاری

این تومورها متشکل از سلول های T نئوپلاستیک CD4+ در پوست جایگزین شده اند؛ در نتیجه اغلب آنها را لنفوم های سلول

ریخت‌شناسی سلول بزرگ و رفتار بالینی مهاجم مشابهی دارند و شایع‌ترین نوع لنفوم می‌باشند.

- بازآرایی یا جهش ژن BCL6 همراهی‌های شناخته شده‌اند؛ یک سوم موارد از لنفوم فولیکولار منشأ گرفته و دارای جابجایی (14;18) می‌باشند که باعث درگیری BCL2 می‌شود.

لنفوم بورکیت

- این تومور بسیار مهاجم سلول‌های B بالغ معمولاً از مناطق خارج گرهی منشأ می‌گیرد.
- همراهی همیشگی با جابجایی‌هایی در پروتو-انکوژن MYC ثابت شده است.
- سلول‌های تومور اغلب به طور نهفته با ویروس اپشتین-بار (EBV) آلوده شده‌اند.

میلوم متعدد

- این تومور پلاسماسلی اغلب به صورت ضایعات متعدد لیتیک استخوانی همراه با شکستگی‌های پاتولوژیک و هیپرکلسمی تظاهر می‌نماید.
- پلاسماسل‌های نئوپلاستیک ایمنی هومورال طبیعی را سرکوب کرده و ایمونوگلوبولین‌های ناقصی ترشح می‌کنند که نفروتوکسیک هستند.

لنفوم هوچکین

- این تومور نامعمول معمولاً حاوی لنفوسیت‌های واکنشی، ماکروفاژها و سلول‌های استرومایی است.
- سلول‌های رید - اشترنبرگ بدخیم درصد کمی از توده توموری را دربر می‌گیرند.
- جدول ۸-۱۱ ویژگی‌های انواع خاص را فهرست کرده است.

نئوپلاسم‌های میلوئید

نئوپلاسم‌های میلوئید از سلول‌های بنیادی خونساز منشأ گرفته و به صورت معمول ایجاد تکثیرهای تک‌دودمانی می‌کنند که جایگزین سلول‌های مغز استخوان طبیعی می‌شوند. سه دسته کلی نئوپلاسم‌های میلوئید وجود دارد. در لوسمی‌های میلوئیدی حاد (AML)، سلول‌های نئوپلاستیک در یکی از مراحل اولیه تکامل سلول‌های میلوئید متوقف می‌شوند. سلول‌های میلوئید نابالغ (بلاست‌ها) در مغز استخوان تجمع یافته و جایگزین اجزاء طبیعی آن می‌شوند و معمولاً در خون محیطی به گردش در می‌آیند. در اختلالات

هستند که به خوبی به درمان پاسخ نمی‌دهند. به علاوه، به دلیل اینکه اینها تومورهای سلول T دارای عملکرد هستند، بیماران اغلب از علائم مربوط به محصولات التهابی تولید شده توسط تومور رنج می‌برند، حتی زمانی که بار تومور نسبتاً پایین باشد.

خلاصه

نئوپلاسم‌های لنفاوی

- براساس سلول منشأ و مرحله تمایز تقسیم‌بندی می‌شوند.
- شایع‌ترین نوع در اطفال، لوسمی / لنفوم لنفوبلاستیک حاد بوده که از سلول‌های پیش‌ساز B و T منشأ می‌گیرند.
- این تومورهای بسیار مهاجم با علائم و نشانه‌های نارسایی مغز استخوان یا توده‌هایی با رشد سریع تظاهر می‌کنند.
- سلول‌های توموری دارای ضایعات ژنتیکی می‌باشند که باعث توقف تمایز و تجمع بلاست‌های نابالغ و بدون عملکرد می‌شوند.
- شایع‌ترین نوع در بزرگسالان لنفوم غیرهوچکین مشتق از سلول‌های B مرکز زایا می‌باشد.

لنفوم لنفوسیتیک کوچک / لوسمی لنفوسیتیک مزمن

- این تومور سلول‌های B بالغ معمولاً با درگیری مغز استخوان و گره‌های لنفاوی خود را نشان می‌دهد.
- سیر بی‌سر و صدا و خفیفی داشته، معمولاً همراه با ناهنجاری‌های ایمنی از قبیل افزایش حساسیت به عفونت‌ها و اختلالات خودایمنی است.

لنفوم فولیکولر

- سلول‌های توموری طرح رشد سلول B مرکز زایای طبیعی را پی می‌گیرند. اغلب موارد همراه با جابجایی (14;18) بوده که باعث بروز بیش از حد BCL2 می‌شوند.

لنفوم سلول جبه‌ای

- این تومور سلول‌های B بالغ معمولاً با بیماری پیشرفته همراه با درگیری گره‌های لنفاوی، مغز استخوان و جایگاه‌های خارج گرهی مثل روده تظاهر می‌کند.
- همراهی با جابجایی (11;14) که باعث بروز بیش از حد سیکلین D1، یک تنظیم‌کننده پیشرفت چرخه سلولی، می‌گردد، شناخته شده است.

لنفوم منتشر سلول B بزرگ

- این گروه ناهمگون از تومورهای سلول B بالغ

این جابجایی باعث الحاق ژن گیرنده α اسید رتینوئیک (RARA) بر روی کروموزوم ۱۷ با ژن PML بر روی کروموزوم ۱۵ می‌شود. ژن الحاقی، پروتئین الحاقی PML/RAR α تولید می‌کند که تمایز میلوئید را در مرحله پرومیلوسیتی متوقف کرده و احتمالاً این کار را از طریق مهار عملکرد گیرنده‌های اسید رتینوئیک طبیعی انجام می‌دهد. مقادیر فارماکولوژیک اسید رتینوئیک all-trans (ATRA)، یک آنالوگ ویتامین A (فصل ۷) بر این بلوک غلبه کرده و باعث می‌شوند پرومیلوسیت‌های نئوپلاستیک، به سرعت تمایز خود به سمت نوتروفیل را کامل کنند. از آنجا که متوسط طول عمر نوتروفیل‌ها ۶ ساعت است، درمان با ATRA به سرعت تومور را پاکسازی می‌کند. اثر آن بسیار اختصاصی است. AML‌های بدون جابجایی RARA به ATRA پاسخ نمی‌دهند. اخیراً، مشخص شده است که ترکیب ATRA و تری‌اکسید آرسنیک، نمکی که باعث القای تخریب پروتئین الحاقی PML/RARA می‌شود، حتی از ATRA به تنهایی مؤثرتر بوده و در بیش از ۸۰٪ موارد باعث بهبود شده است. این یک مثال مهم از درمان بسیار مؤثری است که بر ضد نقص مولکولی اختصاصی یک تومور عمل می‌کند.

مطالعات دیگری که از موش‌های ترانس‌ژنیک یا فاقد یک ژن خاص استفاده می‌کنند، نشان داده است که عوامل رونویسی جهش یافته موجود در AML آنقدر نیستند که باعث ایجاد بیماری شوند. برخی از جهش‌های دیگر در AML بر روی تمایز اثری ندارند، ولی به جای آن باعث تقویت تکثیر و بقای سلول می‌شوند. یکی از آنها جهش در FLT3 است که یک گیرنده دارای فعالیت تیروزین کیناز می‌باشد، و توسط جهش‌هایی در تعدادی از زیرگروه‌های AML مثل لوسمی پرومیلوسیتی حاد فعال می‌شود. جهش‌های مساعدکننده در سایر ژن‌های تیروزین کیناز و در RAS، آنکوژنی که در اشکال مختلف سرطان‌ها جهش می‌یابد، نیز شناسایی شده‌اند.

ریخت‌شناسی

براساس تعریف، در AML، بلاست‌های میلوئید یا پرومیلوسیت‌ها بیش از ۲۰٪ جمعیت سلولی مغز استخوان را تشکیل می‌دهند. میلو بلاست‌ها (پیش‌سازهای گرانولوسیت‌ها) کروماتین هسته‌ای ظریفی دارند، حاوی سه تا پنج هستک و گرانول‌های آزوروفیلیک ظریف در سیتوپلاسم خود می‌باشند (شکل B ۱۴-۱۱ را ببینید). Auer rods، ساختمان‌های میله‌ای شکل مجزای قرمز رنگ ممکن

میلوپرولیفراتیو، دودمان نئوپلاستیک ظرفیت تمایز نهایی را حفظ می‌کند ولی دچار افزایش یا اختلال تنظیم رشد می‌گردد. به طور شایع، اینها با افزایشی در یک یا چند جزء شکل گرفته (RBC، پلاکت و/یا گرانولوسیت) در خون محیطی همراهی دارند. در سندرم‌های میلودیس‌پلاستیک، تمایز نهایی رخ می‌دهد ولی مختل و غیرمؤثر بوده که منجر به ظهور پیش‌سازهای دیس‌پلاستیک در مغز استخوان و سیتوپنی‌هایی در خون محیطی می‌گردد.

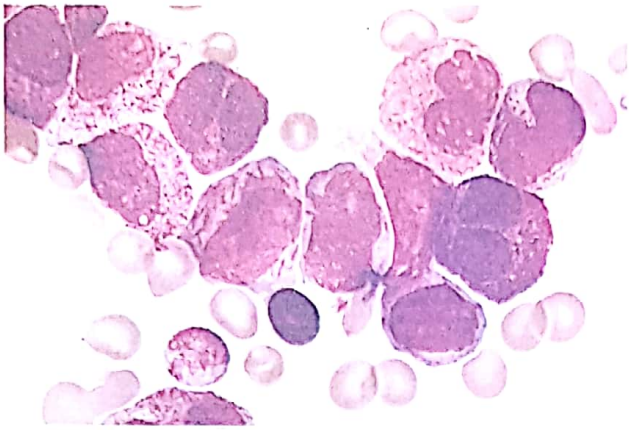
هر چند که بررسی این سه گروه نقطه خوبی برای شروع به شمار می‌رود ولی گاهی جداکردن نئوپلاسم‌های میلوئید از یکدیگر دشوار است. سندرم‌های میلودیس‌پلاستیک و اختلالات میلوپرولیفراتیو اغلب به AML تبدیل می‌شوند و تعدادی از نئوپلاسم‌ها هم خصوصیات میلودیس‌پلاستیک و هم میلوپرولیفراتیو را دارند. با توجه به اینکه تمام نئوپلاسم‌های میلوئید از سلول‌های بنیادی خون‌ساز منشأ می‌گیرند، ارتباط نزدیک بین این اختلالات تعجب‌آور نخواهد بود.

لوسمی میلوژن حاد

AML به طور اولیه بزرگسالانی با متوسط سنی ۵۰ سال را مبتلا می‌کند. همان طور که در ادامه بحث می‌شود، اختلالی به شدت ناهمگون است. علایم و نشانه‌های بالینی، که بسیار مشابه آنهایی هستند که توسط ALL ایجاد می‌شود، معمولاً ناشی از جایگزینی اجزاء طبیعی مغز استخوان توسط بلاست‌های لوسمیک می‌باشند. خستگی، رنگ‌پریدگی، خونریزی غیرطبیعی و عفونت‌ها در بیمارانی که به تازگی تشخیص داده شده‌اند و در فاصله چند هفته از آغاز علایم مراجعه کرده‌اند، شایع است. اسپلنومگالی و لنفادنوپاتی در کل در مقایسه با ALL کمتر بوده ولی به ندرت AML به صورت یک توده مجزای بافتی (که سارکوم گرانولوسیتی نامیده می‌شود) خود را نشان می‌دهد. تشخیص و طبقه‌بندی AML براساس نتایج بررسی‌های ریخت‌شناسی، هیستوشیمیایی، ایمونوفنوتیپی و کاریوتیپی می‌باشند. از بین اینها کاریوتیپ بهترین پیش‌بینی کننده عاقبت بیماری است.

پاتوژنز

اغلب AML‌ها همراه با جهش‌هایی در عوامل رونویسی هستند که برای تمایز طبیعی سلول میلوئید مورد نیازاند. این جهش‌ها با تمایز سلول‌های میلوئید اولیه تداخل کرده، باعث تجمع پیش‌سازهای میلوئید (بلاست‌ها) در مغز استخوان می‌گردد. حضور جابجایی (15;17) در لوسمی پرومیلوسیتی حاد توجه زیادی را به خود جلب کرده است.



شکل ۲۵-۱۱. لوسمی پرومیلوسیتی حاد - آسپیراسیون مغز استخوان. پرومیلوسیت‌های نئوپلاستیک دارای گرانول‌های آزروفیلیک متعدد و خشن غیرطبیعی هستند. سایر یافته‌های مشخص عبارتند از حضور سلول‌های متعدد با هسته‌های دو لوبی و یک سلول در مرکز تصویر که دارای میله‌های اوثر سوزنی‌شکل متعدد است.

سندرم‌های میلودیسپلاستیک

در سندرم‌های میلودیسپلاستیک (MDS)، مغز استخوان به طور نسبی یا کامل توسط نسل تک‌دودمانی از یک سلول بنیادی چند ظرفیتی تغییر شکل داده، جایگزین شده که ظرفیت تمایز به گویچه سرخ، گرانولوسیت و پلاکت را به صورت غیرمؤثر و مختل، حفظ می‌کند. در نتیجه، مغز استخوان معمولاً پر سلول بوده یا تعداد سلول‌های آن طبیعی است، ولی خون محیطی دارای یک نوع یا بیشتر از یک نوع سیتوپنی خواهد بود. دودمان سلول بنیادی غیرطبیعی در مغز استخوان از نظر ژنتیکی ناپایدار بوده و این امر باعث کسب جهش‌های بیشتر و در نهایت تغییر شکل به AML می‌گردد. بیشتر موارد، نهان‌زاد بوده ولی تعدادی از آنها بعد از شیمی‌درمانی با عوامل آلکیلان یا مواجهه با پرتوهای یونیزان جهت درمان ایجاد می‌شوند.

پاتوژنز

پاتوژنز MDS به میزان ناچیزی شناخته شده است. مطالعات سیتوژنتیکی در ۷۰٪ مبتلایان ناهنجاری‌های دودمانی را نشان داده‌اند. جابه‌جایی‌ها عموماً وجود ندارند، در حالی که از دست‌رفتن یا کسب کروموزوم کامل یا بخش‌هایی از آن شایع است. بعضی از ناهنجاری‌های کاریوتیپی شایع عبارتند از: مونوزومی ۵ یا ۷؛ حذف ۵q، ۷q و ۲۰q؛ و تریزومی ۸. تحقیقات اخیر نشان می‌دهند که ناحیه حیاتی حذف شده بر روی ۵q حاوی ژن‌هایی است که یک پروتئین ریبوزومی و چندین میکرو RNA را کدگذاری می‌کنند. به نظر می‌رسد از

است در میلوبلاست‌ها یا سلول‌های تمایز یافته‌تر وجود داشته باشند. اینها مخصوصاً در لوسمی پرومیلوسیتی حاد به وفور یافت می‌شوند (شکل ۲۵-۱۱). میله‌های اوثر برای میلوبلاست‌های نئوپلاستیک اختصاصی بوده و در نتیجه در صورت حضور، سرخ تشخیص مفیدی خواهند بود. در سایر زیرگروه‌های AML، مونوبلاست‌ها، اریتروبلات‌ها یا مگاکاریوبلاست‌ها غلبه دارند.

طبقه‌بندی. AML‌ها از نظر ژنتیکی، رده سلولی و بلوغ سلول‌ها متنوع می‌باشند. طبقه‌بندی WHO بر همه این ویژگی‌ها اتکا کرده تا AML را به چهار دسته تقسیم نماید (جدول ۱۱-۱): (۱) AML‌های همراه با خطاهای ژنتیکی ویژه، که به این دلیل مهم‌اند که عاقبت بیماری را پیش‌بینی کرده و درمان را راهنمایی می‌کنند؛ (۲) AML‌هایی با دیس‌پلازی، که بسیاری از آنها از سندرم‌های میلودیسپلاستیک ناشی می‌شوند؛ (۳) AML‌هایی که بعد از شیمی‌درمانی ژنوتوکسیک رخ می‌دهند، و (۴) AML‌هایی که فاقد خصوصیات گفته شده باشند. AML‌های گروه آخر براساس خط غالب تمایزی که تومور بروز می‌دهد، به دسته‌های فرعی تقسیم می‌شوند.

ایمونوفنوتیپ. بروز شاخص‌های ایمونولوژیک در AML ناهمگون است. اغلب تومورها ترکیبی از آنتی‌ژن‌های مرتبط با رده میلوئیدی مثل CD13، CD14، CD15، CD64 یا CD117 (cKIT) را بروز می‌دهند. CD33 بر روی سلول‌های بنیادی چند ظرفیتی بروز می‌یابد، ولی بر روی سلول‌های پیش‌ساز میلوئید نیز حفظ می‌شود. این شاخص‌ها در افتراق AML از ALL (که در شکل ۱۴-۱۱ نشان داده شده است) و شناسایی AML‌هایی با حداقل تمایز کاربرد دارد.

پیش‌آگهی. AML یک بیماری مخرب است. تومورهای دارای انحرافات کاریوتیپی با «ریسک خوب» (شامل t(8;21)، inv(16) باعث ۵۰٪ شانس بقای طولانی‌مدت و بدون بیماری می‌شوند. ولی در کل با کمک شیمی‌درمانی متداول بقای کلی فقط ۳۰-۱۵٪ است. یک نقطه روشن در بهبود نتایج در لوسمی پرومیلوسیتی حاد به وسیله درمان هدفمند با ATRA و نمک‌های آرسنیک به دست آمده است. تعداد روزافزونی از مبتلایان به AML با روش‌های درمانی شدیدتری مثل پیوند مغز استخوان آلوژنیک درمان می‌شوند.

است که MDS حدوداً به اندازه AML شایع بوده، نزدیک به ۱۵,۰۰۰ بیمار را سالانه در ایالات متحده گرفتار می‌کند. بیشتر مبتلایان به MDS سن ۵۰ تا ۷۰ سال دارند. در نتیجه سائتوپنی، بیشتر افراد از عفونت‌ها، علائم مرتبط با کم‌خونی و خونریزی رنج می‌برند. پاسخ به شیمی‌درمانی رایج معمولاً بد است، شاید به علت این که MDS در زمینه آسیب سلول بنیادی ایجاد می‌شود. در ۱۰ تا ۴۰ درصد موارد تغییر شکل به AML رخ می‌دهد. پیش‌آگهی متغیر بوده و متوسط زمان بقا بین ۹ تا ۲۹ ماه است و با افزایش بلاست‌های مغز استخوان یا وجود اختلالات سیتوژنتیک در زمان تشخیص بدتر می‌شود.

اختلالات میلوپرولیفراتیو مزمن

اختلالات میلوپرولیفراتیو مزمن با تکثیر بیش از حد پیش‌سازهای نوپلاستیک میلوئید که ظرفیت تمایز نهایی خود را حفظ می‌کنند، مشخص می‌شوند؛ در نتیجه، تعداد یک یا چند جزء شکل گرفته موجود در خون محیطی افزایش می‌یابد. پیش‌سازهای نوپلاستیک تمایل دارند به صورت ثانویه به اعضاء خونساز (طحال، کبد و گره‌های لنفاوی) انتشار یافته، و ایجاد هپاتواسپلنومگالی (ناشی از خون‌سازی نوپلاستیک خارج از مغز استخوان) نمایند. یک موضوع شایع همراهی این اختلالات با تیروزین کینازهای جهش یافته است که باعث ایجاد سیگنال‌های مداوم تقلیدکننده‌ای می‌شود که در پاسخ به عوامل رشد خونساز به طور طبیعی ایجاد می‌شوند. این دید، توضیح قانع‌کننده‌ای برای تولید بیش از حد سلول‌های میلوئید ارائه کرده و به دلیل وجود مهارکننده‌های تیروزین کیناز، از نظر درمانی مهم می‌باشد.

۴ دسته تشخیصی اصلی شناخته شده است: لوسمی میلوژن مزمن (CML)، پلی‌سیمی ورا، میلوپروزی اولیه و ترومبوسیتمی اساسی. افتراق CML از سایر این اختلالات، به کمک همراهی آن با یک ناهنجاری مشخص یعنی حضور ژن الحاقی BCR-ABL، که تیروزین کیناز فعال BCR-ABL را تولید می‌کند، میسر می‌شود. سایر اختلالات میلوپرولیفراتیو BCR-ABL منفی، از نظر بالینی و ژنتیکی با یکدیگر هم‌پوشانی دارند. جهش در تیروزین کیناز JAK2 شایع‌ترین اختلال ژنتیکی در اختلالات میلوپرولیفراتیو "BCR-ABL منفی" است، که تقریباً در تمام موارد پلی‌سیمی ورا و حدود ۵۰٪ موارد میلوپروزی اولیه و ترومبوسیتوپنی اساسی دیده می‌شود. انواع نادرتر دیگر اختلالات میلوپرولیفراتیو همراه با جهش‌های فعال‌کننده در سایر تیروزین کینازها مثل گیرنده آلفا و بتای عامل رشد مشتق از پلاکت می‌باشند. به علاوه، تمام اختلالات میلوپرولیفراتیو گرایش متغیر به تغییر شکل به "فاز سوخته"

جدول ۱۱-۱۱. طبقه‌بندی WHO برای لوسمی میلوژن حاد (AML)

پیش‌آگهی	کلاس
I. AML با جابجایی‌های مکرر کروموزومی	
AML با (q22;q22)(8;21)t، ژن الحاقی CBFA/ETO	مطلوب
AML با inv(16)(p13;q22) ژن الحاقی CBFB/MYH11	مطلوب
AML با (q22;q21.1)(15;17)t، ژن الحاقی PML/RARA	مطلوب
AML با (11q23; variant)t ژن‌های الحاقی MLL	بد
AML با NPM1 جهش یافته	متغیر
II. AML با دیس‌پلازی چند رده‌ای	
همراه با سندرم میلودیسپلاستیک قبلی	بسیار بد
بدون سندرم میلودیسپلاستیک قبلی	بد
III. AML مرتبط با درمان	
مرتبط با عوامل آلکیلان	بسیار بد
مرتبط با ایپودوفیلوتوکسین	بسیار بد
IV. AML طبقه‌بندی نشده	
زیرگروه‌ها براساس وسعت و نوع تمایز تعریف می‌شوند (مثلاً میلویتیک، مونوسیتیک)	متوسط

دست‌رفتن تمام این ژن‌ها به زیرگروهی از MDSها که سندرم 5q- نامیده می‌شود، مربوط باشد. این سندرم بیشتر در خانم‌ها رخ داده، با کم‌خونی شدید و مقادیر طبیعی یا افزایش یافته پلاکت همراه است، و اغلب به درمان با آنالوگ‌های تالیدوماید، که تصور می‌شود تعامل بین پیش‌سازهای خونساز و سلول‌های استرومایی مغز استخوان را تحت تأثیر قرار می‌دهد، پاسخ می‌دهد.

ریخت‌شناسی

در MDSها، مغز استخوان توسط پیش‌سازهای خونساز با ظاهری غیرطبیعی پر شده است. تعدادی از اختلالات شایع‌تر عبارتند از پیش‌سازهای اریترئوئید شبه مگالوبلاستی، مشابه آنهایی که در کم‌خونی‌های مگالوبلاستیک دیده می‌شوند، اشکال اریترئوئید همراه با رسوب آهن درون میتوکندری (سیدروبلاست‌های حلقوی)، پیش‌سازهای گرانولوسیتی دارای گرانول‌ها یا بلوغ هسته‌ای غیرطبیعی و مگاکاریوسیت‌های کوچک دارای هسته‌های کوچک منفرد یا هسته‌های متعدد مجزا.

گرچه این سندرم‌ها اغلب به عنوان بیماری‌های نادر توضیح داده می‌شوند، ولی در حال حاضر شناخته شده

به ALL سلول B و زیرگروه کوچکی از AML نیز دیده می‌شود.

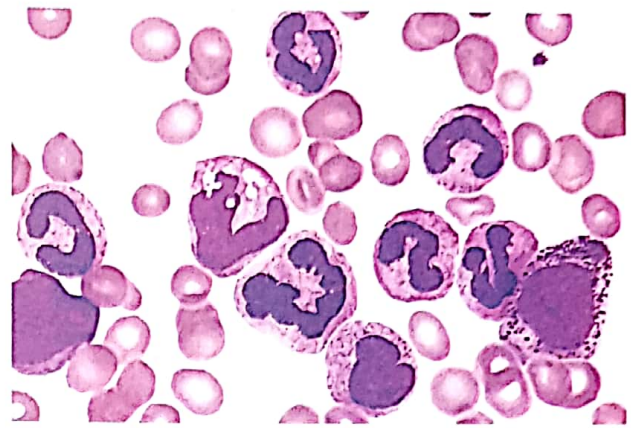
همان‌طور که در فصل ۵ توضیح داده شد، ژن BCR-ABL پروتئین الحاقی را کد می‌کند که حاوی قسمت‌هایی از BCR و محدوده تیروزین کیناز ABL می‌باشد. پیش‌سازهای طبیعی میلوئید به سیگنال‌های عوامل رشد و گیرنده‌های آنها جهت رشد و بقا وابسته هستند. وابستگی به عامل رشد پیش‌سازهای CML به وسیله سیگنال‌های ذاتی تولید شده از BCR-ABL که اثرات فعال‌شدن گیرنده عامل رشد را تقلید می‌نماید، به شدت کاهش می‌یابد. مهم اینکه، به علت عدم مهار تمایز توسط BCR-ABL، سیر اولیه بیماری توسط خونسازی بیش از حد مشخص می‌شود. هر چند که ژن الحاقی BCR-ABL در رده‌های مختلفی وجود دارد، ولی به دلایل ناشناخته، اثرات پیش‌رشدی BCR-ABL اساساً به رده‌های گرانولوسیتی و مگاکاریوسیتی محدود شده است.

ریخت‌شناسی

یافته‌های خون محیطی بسیار تشخیصی می‌باشند. شمارش لکوسیت‌ها افزایش یافته و اغلب بیش از $100,000 \text{ cells}/\mu\text{L}$ خواهد بود. سلول‌های در حال گردش اغلب نوتروفیل، متامیلوسیت و میلویت می‌باشند (شکل ۲۶-۱۱)، ولی حضور بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها نیز برجسته است و پلاکت‌ها معمولاً افزایش یافته‌اند. نسبت کمی از میلوبلاست‌ها، معمولاً کمتر از ۵٪، اغلب در خون محیطی دیده می‌شوند. مغز استخوان در نتیجه افزایش تعداد پیش‌سازهای گرانولوسیتی و مگاکاریوسیتی پرسلول می‌شود. میلوبلاست‌ها معمولاً افزایش مختصری یافته‌اند. پولپ قرمز طحال بزرگ، نمایی مشابه مغز استخوان پیدا کرده که علت آن خونسازی وسیع خارج از مغز استخوان می‌باشد. این تکثیر در حال افزایش اغلب باعث اختلال خونسازی موضعی و انفارکتوس طحال می‌گردد.

ویژگی‌های بالینی

شروع CML اغلب آهسته بوده و علائم اولیه معمولاً غیراختصاصی هستند (خستگی‌پذیری، ضعف و کاهش وزن). گاهی اوقات اولین علامت، احساس سنگینی در شکم است که به دلیل اسپلنومگالی ایجاد می‌گردد. گاهی اوقات باید CML را از «واکنش لوکموئید»، یعنی افزایش قابل توجه شمارش گرانولوسیت‌ها در پاسخ به عفونت، استرس، التهاب مزمن و



شکل ۲۶-۱۱. لوسمی میلوژن مزمن - گستره خون محیطی، اشکال گرانولوسیتی در مراحل مختلف تمایز وجود دارند.

مشابه میلو فیروز اولیه یا به "بحران بلاستی" شبیه لوسمی حاد دارند، که هر دو آنها احتمالاً توسط کسب سایر جهش‌های سوماتیک تحریک می‌شوند. فقط CML، پلی‌سیتی و میلو فیروز اولیه در اینجا بحث می‌شوند. ترومبوسیتمی اساسی و سایر اختلالات میلوپرولیفراتیو آنقدر نادرند که نیاز به توضیح بیشتری ندارند.

لوسمی میلوژن مزمن

CML به صورت اولیه بزرگسالان ۲۵ تا ۶۰ ساله را مبتلا می‌کند. اوج بروز آن در دهه چهارم و پنجم زندگی است. حدود ۴۵۰۰ مورد جدید سالانه در ایالات متحده تشخیص داده می‌شوند.

پاتوژنز

CML همیشه همراه با حضور ژن الحاقی BCR-ABL می‌باشد. در حدود ۹۵٪ بیماران ژن الحاقی BCR-ABL حاصل جابجایی متعادل t(9;22) است که باعث تغییر مکان ABL از کروموزوم ۹ به جایگاهی بر روی کروموزوم ۲۲ در مجاورت BCR می‌شود. در ۵٪ باقیمانده، ژن الحاقی BCR-ABL حاصل بازآرایی بوده که از نظر سیتوژنتیک یا به واسطه درگیری بیش از دو کروموزوم مخفی می‌شود. ژن الحاقی BCR-ABL در پیش‌سازهای گرانولوسیتی، اریتروئیدی، مگاکاریوسیتی و سلول B و در تعدادی از پیش‌سازهای سلول T وجود دارد. این یافته، دلیل قاطعی برای منشأ گرفتن CML از سلول‌های بنیادی خونساز تغییر شکل یافته می‌باشد. هر چند که کروموزوم Ph به شدت مشخصه CML است، ولی در ۲۵٪ بزرگسالان مبتلا

علامه و نشانه‌های بالینی به افزایش مطلق در توده گویچه سرخ مربوط است. پلی سیتی ورا باید از پلی سیتی نسبی، که از تغلیظ خون ناشی می‌شود، افتراق داده شود. برخلاف اشکال واکنشی پلی سیتی مطلق، پلی سیتی ورا با سطح پایین اریتروپوئین سرم، همراه است که انعکاس دهنده رشد مستقل از عامل رشد دودمان نئوپلاستیک می‌باشد. این رفتار از وجود جهش‌های فعال‌کننده در JAK2، تیروزین کینازی که در مسیرهای سیگنال‌دهی پایین‌دستی گیرنده اریتروپوئین و سایر گیرنده‌های عامل رشد نقش دارد، ناشی می‌شود. شایع‌ترین جهشی JAK2، تعویض والین - به - فنیل آلانین در جایگاه 617 می‌باشد، که به سرعت وابستگی سلول‌های خونساز را به عوامل رشد برای رشد و بقای خود کاهش داده، که مطرح‌کننده بخش مهمی از بیماری‌زایی این اختلال می‌باشد.

ریخت‌شناسی

تغییرات تشریحی اصلی در پلی سیتی ورا ناشی از افزایش حجم و چسبندگی خون بوده که تا حدودی ناشی از پلی سیتی است. مشخصه آن احتقان پلتوریک بسیاری از بافت‌ها می‌باشد. کبد بزرگ و اغلب حاوی کانون‌هایی از خون‌سازی خارج مغز استخوانی می‌باشد. طحال معمولاً به دلیل احتقان عروقی به طور خفیف بزرگ (۲۵۰-۳۰۰ gm) می‌باشد. در نتیجه افزایش ویسکوزیته و ایستایی خون در عروق، وقوع ترومبوز و انفارکتوس مخصوصاً در قلب، طحال و کلیه‌ها شایع است. خونریزی در حدود یک سوم این افراد ایجاد می‌شود و علت احتمالی آن گشادی بیش از حد عروق خونی و عملکرد غیرطبیعی پلاکتی می‌باشد. اینها اغلب مجرای گوارش، اوروفارنکس یا مغز را مبتلا می‌کنند. این خونریزی‌ها گاهی اوقات خودبخودی هستند ولی اغلب به دنبال ضربات مختصر یا اعمال جراحی روی می‌دهند. پلاکت‌هایی که توسط دودمان نئوپلاستیک تولید می‌شوند، اغلب عملکردی مختل دارند. نقایص پلاکتی بسته به ماهیتشان، می‌توانند باعث تشدید تمایل به ترومبوز یا خونریزی غیرطبیعی گردند. همانند CML، در خون محیطی اغلب افزایش بازوفیل‌ها دیده می‌شود.

مغز استخوان به دلیل هیپرپلازی اشکال اریتروئیدی، میلوئیدی و مگاکاریوسیتی پرسلول است. به علاوه، درجاتی از فیبروز مغز استخوان در حدود ۱۰٪ بیماران در زمان تشخیص وجود دارد. در زیر گروهی از بیماران، بیماری به سمت میلو فیبروز پیشرفت کرده و فضای مغز استخوان تا حدود زیادی توسط فیبروبلاست‌ها و کلاژن جایگزین می‌گردد.

نئوپلاسم‌های خاص، افتراق داد. این افتراق به طور دقیق به وسیله آزمایش وجود ژن الحاقی BCR-ABL انجام می‌پذیرد، که می‌تواند توسط انجام کاریوتایپ، فلورسانس هیبریدیزاسیون درجا، یا آزمایش PCR انجام شود.

سیر طبیعی CML همراه با پیشرفت آهسته است. حتی بدون درمان، میزان بقای متوسط ۳ سال است. بعد از یک دوره متغیر (و غیرقابل پیش‌بینی) تقریباً ۵۰٪ مبتلایان به CML وارد مرحله تسریع شده می‌شوند که با پیشرفت کم‌خونی و ترومبوسیتوپنی جدید، حضور ناهنجاری‌های سیتوژنتیک اضافی، و بالاخره تغییر شکل به تابلویی مشابه لوسمی حاد (بحران بلاستی) مشخص می‌شود. در ۵۰٪ موارد باقیمانده، بحران بلاستی ناگهانی، و بدون فاز تسریع شده رخ می‌دهد. قابل توجه اینکه، در ۳۰٪ موارد بحران بلاستی مشابه ALL سلول پیش‌ساز B است، و تصدیق‌کننده منشأ CML از سلول‌های بنیادی خونساز می‌باشد. در ۷۰٪ باقی مانده موارد، بحران بلاستی شبیه AML می‌باشد. به صورت کمتر شایع، CML به فاز فیبروز وسیع مغز استخوان مشابه میلو فیبروز اولیه پیشرفت می‌کند.

خوشبختانه برای افراد مبتلا، تاریخچه طبیعی CML به طور قابل توجهی توسط عرضه درمان هدفمند تغییر کرده است. مهارکننده‌های تیروزین کیناز BCR-ABL، مثل ایماتینیب و نیلوتینیب، بهبودی کامل را در تعداد زیادی از بیماران همراه با سمیت کمی القا می‌کند. درمان با مهارکننده‌های تیروزین کیناز، به خصوص در بیماران مبتلا به بیماری زودرس، بهبودی پایدار را القا نموده و ممکن است از ظهور بحران بلاستی توسط سرکوب هدایت تکثیری که منجر به کسب جهش‌های اضافی می‌گردد، جلوگیری کند. زمانی که بیماران با مهارکننده‌های تیروزین کیناز دچار عود بیماری می‌شوند، تومورهای آنها به طور شایع دارای جهش‌های اکتسابی در ناحیه کیناز BCR-ABL هستند که از اتصال داروها جلوگیری می‌کنند. در مطالعات گذشته نگر نشان داده شده است که این جهش‌ها در تعداد کمی از سلول‌ها در زمان تشخیص وجود دارند. رشد انتخابی این سلول‌ها به وسیله اثرات قوی ضد توموری مهارکننده‌های BCR-ABL توضیح داده شده، و نشان می‌دهد که بسیاری از تومورهای مقاوم همچنان "معتاد" به سیگنال‌های پیش رشدی ساخته شده از BCR-ABL می‌باشند. برای کسانی که بیماری مقاوم دارند، پیوند سلول بنیادی خونساز در ۷۰٪ بیماران بهبودی بخش بوده، ولی خطرات قابل توجه خود را دارد، به خصوص در سالخوردگان.

پلی سیتی ورا

پلی سیتی ورا با تکثیر وسیع اجزای اریتروئیدی، گرانولوسیتی، و مگاکاریوسیتی (پان‌میلو) مشخص می‌شود، ولی شایع‌ترین

WBC و پلاکت در خون محیطی دیده می‌شود. جابجایی خونسازی از مغز استخوان فیبروزه به سمت طحال، کبد و گره‌های لنفاوی باعث بزرگی قابل توجه کبد و طحال می‌گردد. خونسازی در این محل‌های خارج مغز استخوان، غیرطبیعی و غیرمؤثر بوده و باعث کم‌خونی و ترومبوسیتونی می‌گردد. نوتروپنی نیز ممکن است ایجاد شود ولی تمایل به خفیف بودن دارد.

پاتوزنز

فیبروبلاست‌هایی که باعث رسوب کلاژن در مغز استخوان می‌شوند، نئوپلاستیک نمی‌باشند. در واقع، فیبروز مغز استخوان ثانویه به اختلال در سلول‌های خونساز است. این عقیده وجود دارد که تکثیر فیبروبلاست‌ها توسط عامل رشد مشتق از پلاکت و عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا مترشح از مگاکاریوسیت‌های نئوپلاستیک تحریک می‌شود. زمانی که بیماران به پزشک مراجعه می‌کنند، فیبروز مغز استخوان و خونسازی قابل توجه خارج از مغز استخوان معمولاً وجود دارد. به صورت ناشی‌تر، فیبروز مغز استخوان در زمان تشخیص خفیف بوده و تابلوی بالینی مشابه سایر اختلالات میلوپرولیفراتیو می‌باشد.

حضور همان جهش JAK2 موجود در پلی‌سیمی ورا (جهشی که منجر به تبدیل والین به فنیل‌آلانین در اسید آمینه جایگاه ۶۱۷ می‌گردد) در حدود نیمی از مبتلایان به میلو فیبروز اولیه (و نیز نسبت مشابهی از مبتلایان به ترومبوسیتوز اساسی) اهمیت پاتوزنیک و احتمالاً درمانی دارد - یافته‌ای که بر وسعت هم‌پوشانی این بیماری‌ها تأکید می‌کند. هنوز مشخص نشده که چرا تومورهای با جهش مشابه، چنین تابلوی بالینی متفاوتی دارند.

ریخت‌شناسی

گستره خون محیطی به طرز قابل توجهی غیرطبیعی است (شکل ۲۷-۱۱). گویچه‌های سرخ اغلب اشکال عجیبی نشان می‌دهند (پویکیلوسیت، سلول‌های قطره اشکی)، و پیش‌سازهای اریتروئیدی هسته‌دار به طور شایعی میان گویچه‌های سفید نابالغ (میلو سیت‌ها و متامیلوسیت‌ها) وجود دارند، یعنی ترکیبی از یافته‌ها که به عنوان "لکواریترو بلاستوز" نامیده می‌شود. پلاکت‌های غیرطبیعی بزرگ اغلب حضور دارند. طحال معمولاً به صورت مشخصی بزرگ شده و گاهی به دلیل خونسازی خارج مغز استخوان وزنی معادل ۴۰۰ gm پیدا می‌کند. انفارکتوس‌های زیر کپسولی اغلب متعدد، به صورت شایع وجود دارند. در نواحی

سیر بالینی

پلی‌سیمی ورا به صورت بی‌سر و صدا و معمولاً در اواخر میان‌سالی تظاهر می‌کند. بیماران پلتوریک و اغلب تا حدودی سیانوتیک می‌باشند. آزاد شدن هیستامین از بازوفیل‌های نئوپلاستیک باعث خارش می‌شود و ممکن است باعث ایجاد زخم معده در این بیماران شود. سایر شکایات را می‌توان به تمایل به ترومبوز و خونریزی و فشار خون بالا نسبت داد. سردرد، سرگیجه، علایم گوارشی، استفراغ خونی و ملنا معمول هستند. به دلیل بازچرخش سلولی بالا، نقرس علامت‌دار در ۱۰-۵٪ بیماران دیده می‌شود و تعداد بیشتری از بیماران دچار هیپواریسمی بدون علامت می‌گردند.

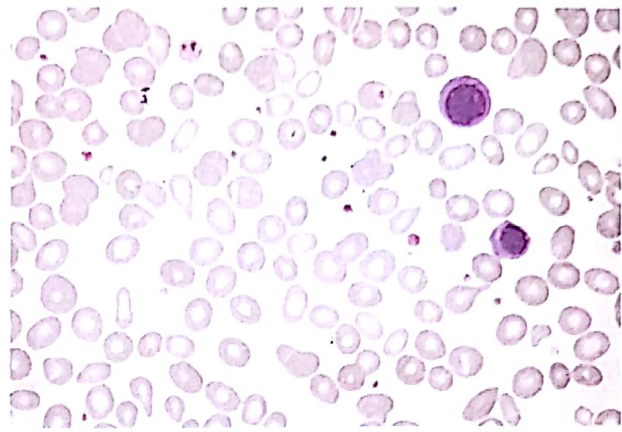
تشخیص معمولاً در آزمایشگاه گذاشته می‌شود. تعداد گویچه‌های سرخ بین ۶ تا ۱۰ میلیون در هر میکرولیتر بوده و هماتوکریت اغلب به ۶۰٪ می‌رسد. شمارش گرانولوسیت‌ها ممکن است به $50,000 \text{ cells}/\mu\text{L}$ و شمارش پلاکت‌ها اغلب به بیش از $400,000 \text{ cells}/\mu\text{L}$ می‌رسد. بازوفیلی شایع است. در اکثر بیماران عملکرد پلاکت‌ها غیرطبیعی بوده و پلاکت‌های غول‌پیکر و قطعات مگاکاریوسیتی اغلب در خون دیده می‌شود. در حدود ۳۰٪ بیماران عوارض ترومبوتیک معمولاً در مغز یا قلب پیدا می‌شود. ترومبوز سیاهرگ کبدی، باعث سندرم بود - کیاری می‌شود (فصل ۱۵)، که یک عارضه نامعمول ولی وخیم است. خونریزی‌های مخصر (مثلاً خونریزی از بینی و لثه‌ها) معمول بوده و خونریزی‌های تهدیدکننده حیات در ۱۰-۵٪ بیماران دیده می‌شود. در صورت عدم درمان، مرگ چند ماه بعد از تشخیص به دلیل عوارض عروقی روی می‌دهد. البته اگر توده RBC با کمک فلبیوتومی مکرر در نزدیکی سطوح طبیعی حفظ شود، متوسط بقا حدود ۱۰ سال خواهد بود.

متأسفانه بقای طولانی بیماران نشان می‌دهد که پلی‌سیمی ورا تمایل دارد به یک "مرحله سوخته" شبیه میلو فیبروز اولیه منتهی شود. بعد از یک فاصله حدوداً ۱۰ ساله، ۲۰-۱۵ درصد موارد دچار این تغییر شکل می‌شوند. به دنبال فیبروز وسیع مغز استخوان، خونسازی به طحال که بسیار بزرگ می‌شود، جابه‌جا می‌شود. تغییر شکل به «بحران بلاستی» مشابه AML نیز دیده می‌شود ولی در مقایسه با CML شیوع کمتری دارد. درمان هدف‌دار مولکولی با کمک مهارکننده‌های JAK2 در حال بررسی است.

میلو فیبروز اولیه

در اختلال میلوپرولیفراتیو تحت عنوان میلو فیبروز اولیه، یک «مرحله سوخته» فیبروز مغز استخوان در مراحل اولیه سیر بیماری غلبه دارد که اغلب به دنبال دوره کوتاهی از افزایش تعداد

عاقبت این بیماری متغیر بوده ولی متوسط زمان بقا ۴ تا ۵ سال است. همیشه خطر عفونت و نیز حوادث ترومبوتیک و خونریزی دهنده ناشی از ناهنجاری های پلاکتی وجود دارد. انفارکتوس های طحالی به وفور دیده می شوند. در ۱۵-۵٪ افراد، یک بحران بلاستی مشابه AML رخ می دهد.



شکل ۲۷-۱۱. میلو فیروز اولیه - گستره خون محیطی. دو پیش ساز اریتروئید هسته دار و چندین RBC قطره اشکی (داکریوسیت ها) دیده می شوند. سلول های میلوئید نابالغ در سایر قسمت ها دیده می شوند. تصویر مشابهی در سایر بیماری های مسبب فیروز و به هم ریختگی مغز استخوان دیده می شود.

خونسازی خارج مغز استخوان، مگا کار یوسیت ها معمولاً متعدد بوده و اغلب تابلوهای ریخت شناسی عجیبی نشان می دهند. **هپاتومگالی** متوسط به دلیل خونسازی خارج مغز استخوانی شایع است. **گره های لنفاوی** نیز توسط خونسازی خارج مغز استخوانی درگیرند، ولی نه به اندازه کافی که باعث بزرگی مالموس گردند. **مغز استخوان** در موارد پیشرفته هایپوسلولار و به طور منتشر فیبروتیک است، در حالی که در مراحل اولیه ممکن است هایپرسلولار بوده و تنها دارای نواحی موضعی فیروز باشد. در سراسر سیر بیماری، مگا کار یوسیت های مغز استخوان معمولاً دچار افزایش تعداد و دیسپلازی می شوند.

سیر بالینی

زمانی که بیمار به پزشک مراجعه می کند، بیماری به فاز فیروز مغز استخوان پیشرفت کرده است. بیماری اولیه ممکن است دارای خصوصیات مطرح کننده CML باشد، ولی کروموزوم Ph وجود ندارد. اغلب بیماران در زمان تشخیص کم خونی متوسط تا شدید دارند. شمارش WBC ها می تواند طبیعی، کاهش یافته یا مشخصاً افزایش یافته باشد. در مراحل اولیه سیر بیماری، شمارش پلاکت ها طبیعی یا افزایش یافته است ولی بیمار در نهایت دچار ترومبوسیتوپنی می گردد. به دلیل میزان بالای بازچرخش سلولی، هیپرپوریمی و نفرس می تواند باعث عارضه دار شدن این بیماری شود.

خلاصه

نئوپلاسم های میلوئید

تومور های میلوئید، اکثراً در بزرگسالان رخ می دهند و به سه گروه اصلی تقسیم می شوند.

● لوسمی های میلوژن حاد (AML)

○ مجموعه ای از تومور های مهاجم که از رده های سلولی نابالغ میلوئید (میلو بلاست ها) تشکیل شده و باعث جایگزینی مغز استخوان و سرکوب خونسازی طبیعی می شوند.

○ با جهش های اکتسابی گوناگونی همراهند که منجر به بروز عوامل رونویسی غیرطبیعی می شوند که با تمایز سلول های میلوئید تداخل می کنند.

● اختلالات میلوپرولیفراتیو

○ تومور های میلوئیدی که در آنها تولید اجزای میلوئید ساخته شده در ابتدا افزایش یافته و باعث افزایش شمارش سلول های خونی و خونسازی خارج مغز استخوان می گردند.

○ معمولاً همراه با جهش های اکتسابی بوده که منجر به فعال شدن مداوم تیروزین کیناز هایی می شود که سیگنال های عوامل رشد طبیعی را تقلید می نمایند. شایع ترین کیناز های پاتوژن عبارتند از BCR-ABL (همراه CML) و JAK2 جهش یافته (همراه با پلی سیتی ورا و میلو فیروز اولیه).

○ همگی می توانند به لوسمی حاد و فاز سوخته فیروز مغز استخوان به همراه کم خونی، ترومبوسیتوپنی و اسپلنومگالی تغییر شکل دهند.

○ بایک یا چند سیتوپنی تظاهر کرده و در ۱۰ تا ۴۰٪ موارد به AML پیشرفت می کند.

● سندرم های میلودیس پلاستیک

○ تومور های میلوئیدی اندک شناخته شده ای هستند که مشخصه آنها خونسازی غیرطبیعی و غیر مؤثر است.

○ بایک یا چند سیتوپنی تظاهر کرده و در ۱۰ تا ۴۰٪ موارد به AML پیشرفت می کنند.

نئوپلاسم‌های هیستوسیتی

هیستوسیتوز سلول لانگرهانس

واژه هیستوسیتوز یک اصطلاح "چترماند" برای انواع اختلالات تکثیری سلول‌های دندریتیک یا ماکروفاژها است. بعضی از آنها، مثل لنفوم‌های هیستوسیتی بسیار نادر، نئوپلاسم‌های به شدت بدخیمی هستند. سایرین، مثل بیشتر تکثیرهای هیستوسیتی در گره‌های لنفاوی، کاملاً خوش‌خیم و واکنشی می‌باشند. بین این دو سر طیف، گروهی از تومورهای نسبتاً نادر به نام هیستوسیتوز سلول لانگرهانس قرار دارند که متشکل از سلول‌های لانگرهانس هستند. همان‌طور که در فصل ۴ توضیح داده شد، سلول‌های لانگرهانس سلول‌های دندریتیک نابالغی هستند که در اپیدرم یافت می‌شوند؛ سلول‌های مشابهی در اعضای بسیار دیگری یافت شده، و عملکرد آنها به دام انداختن آنتی‌ژن‌ها و ارائه آنها به سلول‌های T می‌باشد.

تکثیر سلول لانگرهانس اشکال بالینی مختلفی به خود می‌گیرد ولی به نظر می‌رسد که تمام آنها انواع مختلف یک اختلال اساسی مشابه باشند. سلول‌های لانگرهانس در حال تکثیر آنتی‌ژن‌های MHC کلاس II، CD1a و لانگرین را بروز می‌دهند. لانگرین یک پروتئین عرض غشایی است که در گرانول‌های بزرگ یافت می‌شود، که ساختارهای سیتوپلاسمی پنج تیغه‌ای توپولی میله‌ای شکلی هستند و در ریزنگارهای الکترونی دارای تناوب مشخص و گاهی انتهای پهن (ظاهر "راکت تنیس") هستند. در زیر میکروسکوپ نوری، سلول‌های لانگرهانس در حال تکثیر مشابه هم‌تایان طبیعی دندریتیک خود نمی‌باشند. در واقع آنها دارای سیتوپلاسم فراوان و اغلب واکوئول همراه با هسته‌های وزیکولار می‌باشند. این نما شباهت زیادی به ماکروفاژهای بافتی (که توسط مورفولوژیست‌ها هیستوسیت نامیده می‌شوند) داشته و از این رو هیستوسیتوز سلول لانگرهانس نامیده می‌شود.

هیستوسیتوزهای سلول لانگرهانس به سه شکل تقریباً مجزای بالینی - آسیب‌شناختی ظاهر می‌کنند. هیستوسیتوز سلول لانگرهانس چند سیستمی (بیماری لشر - سیو)^(۱) معمولاً در اطفال زیر ۲ سال دیده می‌شود. به طور معمول با ضایعات پوستی چند کانونی متشکل از سلول‌های لانگرهانس که از نظر ظاهری شبیه ضایعات پوستی سبورئیک می‌باشند، ظاهر می‌کند. بیشتر مبتلایان هپاتواسپلنومگالی، لنفادنوپاتی، ضایعات ریوی و (در مراحل بعدی) ضایعات مخرب استئولیتیک استخوانی دارند. ارتشاح وسیع مغز استخوان اغلب باعث پان‌سیتوپنی، استعداد به عفونت‌های راجعه مثل التهاب گوش میانی و ماستوئیدیت می‌گردد. سیر بیماری درمان نشده، به

سرعت کشنده است. با شیمی‌درمانی شدید، ۵۰٪ بیماران ۵ سال زنده می‌مانند.

هیستوسیتوز سلول لانگرهانس تک‌سیستمی (گرانولوم ائوزینوفیلی) ممکن است تک‌کانونی یا چندکانونی باشد. این نوع با تجمع در حال گسترش و خورنده سلول‌های لانگرهانس، معمولاً درون حفرات مغز استخوان یا ناشایع‌تر در پوست، ریه‌ها، یا معده مشخص می‌شود. سلول‌های لانگرهانس به صورت متغیری با ائوزینوفیل‌ها، لنفوسیت‌ها، پلاسماسل‌ها و نوتروفیل‌ها مخلوط شده‌اند که معمولاً، اما نه همیشه، بارز هستند. عملاً هر استخوانی در دستگاه اسکلتی ممکن است مبتلا شود. بخش فوقانی جمجمه، دنده‌ها و استخوان ران بیش از سایرین مبتلا می‌شوند. بیماری تک‌کانونی اغلب دستگاه اسکلتی را مبتلا می‌کند. ممکن است بدون علامت باشد یا باعث درد و حساسیت در لمس و شکستگی پاتولوژیک گردد. این بیماری، اختلال خفیفی است که ممکن است به صورت خودبخود بهبود یافته یا با کمک برداشت موضعی یا پرتوتابی درمان شود. هیستوسیتوز سلول لانگرهانس چندکانونی معمولاً اطفال را مبتلا می‌کند و به طور معمول با توده‌های استخوانی متعدد خورنده که گاهی به بافت نرم گسترش می‌یابند، تظاهر می‌کند. در حدود ۵۰٪ بیماران، درگیری ساقه هیپوفیز خلفی هیپوتالاموس باعث دیابت بی‌مزه می‌گردد. مجموعه نقایص استخوانی قسمت فوقانی جمجمه، دیابت بی‌مزه و اگزوفتالمی، تریاد هند - شورلر - کریستین نامیده می‌شود. بسیاری از بیماران به صورت خودبخود دچار پس‌رفت بیماری می‌شوند و سایرین با شیمی‌درمانی به صورت مؤثری درمان می‌شوند.

سرنخ بیماری‌زایی تومورهای سلول لانگرهانس در کشف این نکته است که اشکال بالینی متفاوت به طور شایعی با جهش اکتسابی در سرین/ترئونین کیناز BRAF همراهند، یک جابجایی والین به گلوتامات در جایگاه ۶۰۰ که منجر به بیش‌فعالی کیناز می‌گردد. این جهش مشابه در تومورهای مختلفی شامل لوسمی سلول مودار، خال خوش‌خیم، ملانوم بدخیم، کارسینوم پاپیلری تیروئید، و برخی سرطان‌های کولون یافت می‌شود (فصل ۵). BRAF یک جزء مسیر سیگنال‌دهی Ras است که باعث تحریک تکثیر و بقا سلولی می‌شود، اثراتی که احتمالاً به رشد سلول‌های لانگرهانس نئوپلاستیک کمک می‌کنند.

1- Letterer-Siwe disease

اختلالات خونریزی دهنده

آزمون های کیفی و کمی عامل فون ویلبراند (که به خاطر می آورید برای چسبندگی پلاکت به کلاژن زیر عروقی نیاز است) هر دو به طور شایعی در کار بالینی استفاد می شوند. یک آزمون قدیمی تر، یعنی زمان خونریزی، بعضاً ارزشمند است ولی زمان بر بوده و استاندارد سازی مشکلی دارد و بنابراین فقط به ندرت انجام می شود. ارزیابی های جدید بر پایه ابزار که اندازه گیری کمی عملکرد پلاکت ها را فراهم می سازند نوید بخش هستند ولی هنوز برای استفاده روزمره در بالین قابل دسترس نمی باشند.

به علاوه، آزمون های اختصاصی تر دیگری نیز در دسترس می باشند که سطح عوامل انعقادی خاص و محصولات تجزیه فیبرین را اندازه گیری کرده یا حضور ضد انعقادها در گردش خون را ارزیابی می نمایند.

اختلالات خونریزی دهنده ممکن است از ناهنجاری های عروق، پلاکت ها یا عوامل انعقادی، به تنهایی یا در ترکیب با هم ناشی شوند. خونریزی به علت افزایش شکنندگی عروق با کمبود ویتامین C (اسکوروی) (فصل ۷)، آمیلوئیدوز سیستمیک (فصل ۴)، مصرف مزمن گلوکوکورتیکوئیدها، شرایط ارثی نادری که بافت همبند را مبتلا می کنند و تعداد زیادی از واسکولیت های عفونی و ناشی از افزایش حساسیت، همراه می باشد. این واسکولیت ها شامل مننگوکوکسمی، اندوکاردیت عفونی، بیماری های ریکتزایی، تیفوئید و پورپورای هنوخ شوئن لاین می باشند. بعضی از این شرایط در فصل های دیگر بحث شده اند و تعدادی نیز از حوصله این بحث خارجند. اختلال خونریزی دهنده ای که به طور خالص ناشی از شکنندگی عروق باشد، با ظهور "خود بخودی" پتشی و اکیموز در پوست و غشاهای مخاطی (احتمالاً ناشی از ضربات خفیف) مشخص می شود. در بیشتر موارد، آزمون های آزمایشگاهی انعقادی طبیعی هستند. خونریزی می تواند به وسیله حالات سیستمیک که باعث فعال شدن یا تخریب سلول های اندوتلیال می شوند، نیز آغاز شود. این آسیب ها در صورتی که به اندازه کافی شدید باشند، باعث تبدیل پوشش عروقی به یک سطح پروترومبوتیک شده که باعث فعال شدن انعقاد در سراسر گردش خون می گردد، وضعیتی که به عنوان انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) شناخته می شود (در بخش بعد بحث شده است). به صورت متناقض، در DIC، سرعت مصرف پلاکت ها و عوامل انعقادی بیش از سرعت جایگزینی آنهاست و این امر باعث کمبود آنها می گردد که اغلب باعث خونریزی شدید می شود (وضعیتی که

اختلالات خونریزی دهنده از نظر بالینی با خونریزی غیر طبیعی که می تواند خود بخودی یا به دنبال بریدگی هایی (مثل تروما یا جراحی) ظاهر شود مشخص می گردند. همان طور که از فصل ۳ به خاطر دارید، لخته شدن طبیعی درگیر کننده دیواره عروق خونی، پلاکت ها و عوامل انعقادی است. اختلال در هر یک از این اجزاء می تواند همراه با خونریزی قابل ملاحظه بالینی باشد. آزمون های آزمایشگاهی معمول جهت ارزیابی بیمار مشکوک به اختلالات خونریزی دهنده را مرور می کنیم، سپس اختلالات ویژه انعقادی ذکر می شوند.

مهمترین آزمون هایی که در ارزیابی موارد مشکوک به کواگولوپاتی مورد استفاده قرار می گیرند، به شرح زیر می باشند:

- زمان پروترومبین (PT). این آزمون کفایت مسیر خارجی و مشترک انعقادی را ارزیابی می کند. PT زمان مورد نیاز (به ثانیه) برای لخته شدن پلاسما را به دنبال اضافه کردن ترومبوپلاستین بافتی (مثلاً عصاره مغز) و یون Ca^{+2} اندازه گیری می نماید. PT طولانی می تواند ناشی از کمبود عوامل V، VII یا X، پروترومبین یا فیبرینوژن باشد یا توسط یک مهارکننده اکتسابی (به طور معمول یک آنتی بادی) ایجاد شود که با مسیر خارجی تداخل می کند.

- زمان نسبی ترومبوپلاستین (PTT). این آزمون جهت بررسی تمامیت مسیرهای داخلی و مشترک انعقادی طراحی شده است و زمان مورد نیاز (به ثانیه) برای لخته شدن پلاسما پس از افزودن کاتولین، سفالین و کلسیم را اندازه گیری می کند. کاتولین عامل XII وابسته به تماس را فعال کرده و سفالین، جایگزین فسفولیپیدهای پلاکتی می گردد. طولانی شدن PTT می تواند ناشی از کمبود عوامل V، VIII، IX، X، XI، XII، پروترومبین، فیبرینوژن یا حضور یک مهارکننده اکتسابی باشد که با عملکرد مسیر داخلی تداخل می نماید.

- شمارش پلاکت. که بر روی خون دارای ماده ضد انعقاد و با کمک یک شمارشگر الکترونی محاسبه می شود. طیف مرجع بین $450,000 - 150,000/\mu L$ می باشد. اعداد خارج از این طیف با بررسی مستقیم گستره خون محیطی مورد تأیید قرار می گیرند.

- آزمون های عملکرد پلاکت. در حال حاضر هیچ آزمون منفردی تخمین مناسبی از عملکردهای پیچیده پلاکت ها را فراهم نمی کند. آزمون های تجمع پلاکتی که پاسخ پلاکت ها را به آگونیست های ویژه اندازه می گیرند و

اختلالات انعقادی مادرزادی (در مجموع)، علت شایع‌تری برای خونریزی است.

پاتوژنز

قبل از معرفی اختلالات خاص همراه با DIC، راه مشترکی که از طریق آن سازوکارهای پاتوژنیک باعث ایجاد لخته داخل عروق می‌شوند را مورد بحث قرار می‌دهیم. مراجعه به مطالبی که قبلاً در رابطه با انعقاد طبیعی خون (فصل ۳) ارائه شده است، مفید می‌باشد. در اینجا کافی است یادآوری کنیم که ایجاد لخته از طریق دو مسیر آغاز می‌شود: مسیر خارجی که با آزاد شدن عامل بافتی (ترومبوپلاستین بافتی) به راه می‌افتد و مسیر داخلی که به واسطه فعال شدن عامل XII از طریق تماس سطحی، کلاژن یا سایر مواد دارای بار الکتریکی منفی آغاز می‌گردد. هر دو مسیر در نهایت باعث ایجاد ترومبین می‌گردند. به طور طبیعی انعقاد توسط پاکسازی سریع عوامل انعقادی فعال شده به وسیله ماکروفاژها و کبد، ضدانعقادهای درون‌زاد (مثل پروتئین C) و فعال شدن فیبرینولیز، محدود می‌شود.

DIC معمولاً توسط (۱) آزاد شدن عامل بافتی یا مواد ترومبوپلاستیک به داخل گردش خون یا (۲) آسیب گسترده سلول اندوتلیال (شکل ۲۸-۱۱) آغاز می‌شود. مواد ترومبوپلاستیک می‌توانند از منابع مختلفی به داخل گردش خون رها شوند - برای مثال جفت در جریان عوارض بارداری یا انواع خاصی از سلول‌های سرطانی، به خصوص لوسمی پرومیلوسیتی حاد و آدنوکارسینوم. سلول‌های سرطانی می‌توانند از مسیرهای دیگری نیز انعقاد را تحریک کنند، مثل آزاد کردن آنزیم‌های پروتئولیتیک و بیان عامل بافتی. در جریان سپسیس گرم مثبت و گرم منفی (علل مهم DIC)، اندوتوکسین‌ها یا اگزوتوکسین‌ها رهاسازی عامل بافتی را از منوسیت‌ها تحریک می‌کنند. منوسیت‌های فعال نیز، IL-1 و عامل نکروز توموری آزاد می‌کنند که هر دو باعث افزایش بروز عامل بافتی بر روی سلول‌های اندوتلیال و کاهش همزمان بروز ترومبومودولین می‌گردند. مورد آخر، همان طور که به یاد دارید، پروتئین C، یک ماده ضد انعقاد، را فعال می‌کند (فصل ۳). اثر خالص این تغییرات عبارت است از تسریع آزادسازی ترومبین و از بین رفتن مسیرهای مهمی که باعث جلوگیری از انعقاد می‌گردند.

آسیب شدید سلول اندوتلیال می‌تواند با آزاد کردن عامل بافتی و در معرض قرار دادن کلاژن زیر اندوتلیوم و عامل فون ویلبراند (vWF)، آغازگر DIC باشد. حتی آسیب‌های جزئی اندوتلیوم می‌توانند با تحریک افزایش بروز عامل

کواگولوباتی مصرفی نامیده می‌شود).

کمبود پلاکت‌ها (ترومبوسیتوپنی) از جمله علل مهم خونریزی است. این وضعیت در حالات بالینی مختلفی که در ادامه بحث می‌شود، دیده می‌شود. سایر اختلالات خونریزی دهنده از نقایص کیفی در عملکرد پلاکت ناشی می‌شود. این نقایص ممکن است اکتسابی باشند مثلاً در جریان اورمی، بعد از مصرف آسپیرین و در جریان اختلالات میلوپرولیفراتیو خاص؛ یا ارثی باشد مثل بیماری فون ویلبراند و سایر اختلالات مادرزادی نادر. نشانه‌های بالینی عدم کفایت عملکرد پلاکتی عبارتند از کبودی آسان، خون‌دماغ، خونریزی شدید به دنبال ضربات خفیف و منوراژی.

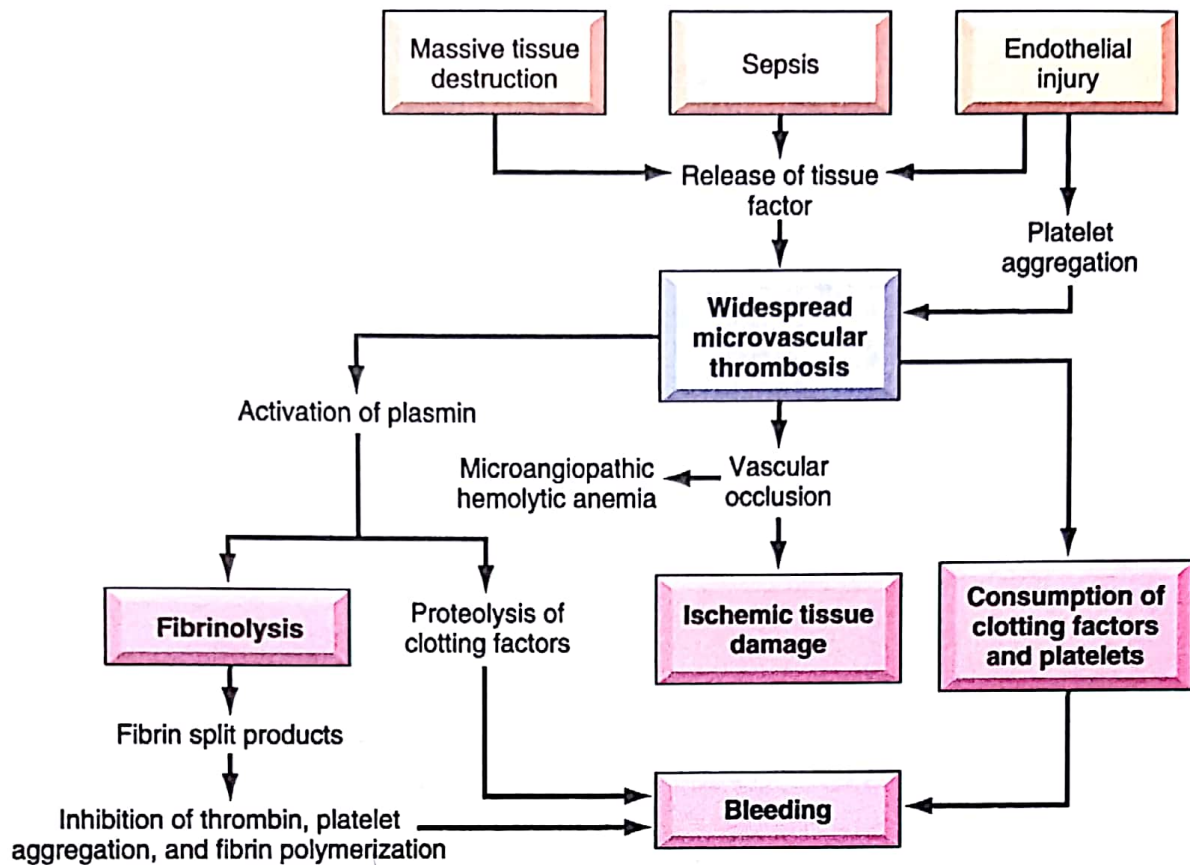
در اختلالات خونریزی دهنده که از اختلال در یک یا چند عامل انعقادی ناشی می‌شوند، PT، PTT یا هر دو طولانی هستند. برخلاف نقایص پلاکتی، پتشی و خونریزی مخاطی معمولاً وجود ندارند. در عوض، خونریزی به داخل مناطقی از بدن که مستعد ضربه می‌باشند مثل مفاصل اندام تحتانی رخ می‌دهد. خونریزی شدید ممکن است بعد از جراحی، اعمال دندانپزشکی یا ضربه شدید رخ دهد. این دسته شامل هموفیلی‌ها می‌باشند که گروه مهمی از اختلالات انعقادی ارثی هستند.

ناشایع نیست که خونریزی به عنوان پیامد آمیخته‌ای از نقایص رخ دهد. این مورد در DIC رخ می‌دهد، که در آن هم ترومبوسیتوپنی و هم نقایص عامل انعقادی منجر به خونریزی می‌شوند، و همین طور در بیماری فون ویلبراند، یک اختلال ارثی شایع که در آن هم عملکرد پلاکت و هم (با درجه کمتر) عملکرد عامل انعقادی غیرطبیعی است.

با این مرور کلی، به بررسی اختلالات خونریزی دهنده خاص می‌پردازیم.

انعقاد داخل عروقی منتشر

انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC)، به عنوان عارضه بسیاری از بیماری‌ها روی می‌دهد. DIC ناشی از فعال شدن سیستمیک مسیرهای انعقادی منجر به ایجاد لخته در سراسر میکروسیرکولاسیون می‌باشد. در نتیجه پلاکت‌ها و عوامل انعقادی مصرف شده و به صورت ثانویه فیبرینولیز فعال می‌شود. بنابراین DIC هم می‌تواند به واسطه هزاران لخته ریز باعث هیپوکسی بافتی و انفارکتوس‌های میکروسکوپی شود، یا به واسطه فعال شدن پاتولوژیک فیبرینولیز و تخلیه اجزاء مورد نیاز هموستاز باعث خونریزی گردد (به همین دلیل به آن کواگولوباتی مصرفی می‌گویند). این اختلال احتمالاً از تمام



شکل ۲۸-۱۱. پاتوفیزیولوژی انعقاد داخل عروقی منتشر

فسفولیپیدهایی می شود که به عنوان عوامل تماسی عمل کرده و در نتیجه بازوی داخلی آبشار انعقادی را فعال می نمایند.

سازوکار پاتوژن هر چه باشد، DIC دو نتیجه در برخواهد داشت. اول اینکه، رسوب گسترده فیبرین درون میکروسیرکولاسیون رخ می دهد. انسداد همراه باعث ایسکمی در اعضای می شود که شدیدتر مبتلا شده اند یا حساس ترند و نیز باعث همولیز در جریان عبور RBC از این عروق می شود که به واسطه لخته های فیبرین نازک شده اند و در نتیجه باعث صدمه RBC ها می گردند (کم خونی همولیزی میکروآنژیوپاتیک). دوم اینکه، یک زمینه خونریزی دهنده به واسطه تخلیه پلاکت ها و عوامل انعقادی و رها شدن ثانویه فعال کننده های پلاسمینوژن ایجاد می شود. پلاسمین نه تنها می تواند باعث تجزیه فیبرین شود (فیبرینولیز) بلکه می تواند عوامل V و VIII را نیز تجزیه کرده و در نتیجه باعث کاهش بیشتر غلظت آنها گردد. به علاوه، فیبرینولیز باعث ایجاد محصولات تجزیه فیبرین شده که تجمع پلاکت ها را مهار کرده اثرات ضد ترومبین داشته و باعث اختلال در پلیمریزه شدن فیبرین می شود،

باقی بر روی سطح سلول های اندوتلیال، باعث آغاز فعالیت پیش انعقادی گردند. آزار گسترده اندوتلیوم می تواند به دنبال رسوب مجموعه های آنتی ژن - آنتی بادی (مثلاً در SLE)، به دنبال مواجهه با درجه حرارت های بالا (مثلاً به دنبال گرم زدگی یا سوختگی) یا عفونت ها (مثل مننژوکوکسی ها و ریکتزیاها) ایجاد شود. همان طور که در فصل ۳ بحث شد، آسیب اندوتلیال یکی از نتایج مهم اندوتوکسمی است و بنابراین جای تعجب ندارد که DIC یکی از عوارض معمول سپسیس گرم منفی باشد.

اختلالات همراه با DIC در جدول ۱۲-۱۱ فهرست شده اند. از این میان، DIC شایع تر از همه به همراه سپسیس، عوارض مامایی، بدخیمی و تصادفات بزرگ (مخصوصاً صدمات مغزی) دیده می شود. حوادث آغازگر در این حالات متعدد و اغلب مرتبط با هم می باشند. به عنوان نمونه، در وضعیت های مامایی، عامل بافتی مشتق از جفت یا جنین مرده باقی مانده در رحم و نیز مایع آمنیون وارد گردش خون می شود؛ البته شوک، هیپوکسی و اسیدوز نیز اغلب وجود داشته و می توانند باعث آزار گسترده اندوتلیوم گردند. ضربات مغزی باعث آزاد شدن چربی ها و

توسط کانون‌های میکروسکوپی یا آشکار خونریزی احاطه شده‌اند. این امر می‌تواند باعث نشانه‌های عصبی عجیب و غریبی شود. تغییرات مشابهی در قلب و اغلب در هیپوفیز قدامی نیز دیده می‌شود. DIC ممکن است در ایجاد نکروز هیپوفیز پس از زایمان (شیهان^(۲)) نقش داشته باشد (فصل ۱۹). اکلامپسی (توکسمی بارداری) وضعیت بیش انعقادی است که ممکن است با ترومبوزهایی در جفت، کبد، کلیه‌ها، مغز و هیپوفیز مرتبط باشد (فصل ۱۸). تمایل به خونریزی همراه با DIC نه تنها با خونریزی بیش از حد انتظار در نزدیکی کانون‌های انفارکتوس، بلکه با پتشی و اکیموزهای منتشر در پوست، سطوح سروزی حفرات بدن، اپیکارد، اندوکارد، ریه‌ها و سطوح مخاطی دستگاه ادراری نیز تظاهر می‌کند.

سیر بالینی

همان طور که تصور می‌شود، طیف تظاهرات بالینی بسته به تعادل بین تمایل به خونریزی و ایجاد لخته، ممکن است بسیار وسیع باشد. در کل، در DIC حاد (مثلاً همراه با عوارض مامایی) مشکلات خونریزی دهنده غلبه دارند ولی در DIC مزمن (مثلاً در بیمار مبتلا به سرطان) علایم مرتبط با ترومبوز بیشتر دیده می‌شود. لخته‌شدن غیرعادی معمولاً در میکروسیرکولاسیون دیده می‌شود، البته گاهی اوقات عروق بزرگ نیز مبتلا می‌شوند. تظاهرات آن ممکن است جزئی بوده یا ممکن است شوک همراه با نارسایی حاد کلیوی، تنگی نفس، سیانوز، تشنج و اغما روی دهد. اغلب، زمانی DIC توجه پزشک را به خود جلب می‌کند که خونریزی فراوان و طولانی‌مدت بعد از زایمان یا پتشی و اکیموزهای پوستی ظاهر می‌شود. اینها ممکن است تنها تظاهرات DIC باشند یا اینکه خونریزی شدیدی به داخل روده و مجاری ادراری روی دهد. در ارزیابی آزمایشگاهی، ترومبوسیتوپنی و طولانی‌شدن PT و PTT (ناشی از تخلیه پلاکت‌ها، عوامل انعقادی و فیبرینوزن) دیده می‌شود. محصولات تجزیه فیبرین در پلاسما افزایش می‌یابند.

پیش‌آگهی مبتلایان به DIC بسیار متغیر است و به ماهیت اختلال زمینه‌ای و شدت انعقاد و فیبرینولیز داخل عروقی بستگی دارد. DIC حاد، ممکن است تهدیدکننده حیات باشد و باید به شدت با کمک عوامل ضد انعقاد مثل هپارین یا مواد منعقدکننده موجود در پلاسمای تازه منجمد درمان شود. برعکس، DIC مزمن گاهی اوقات به صورت غیرمنتظره توسط

جدول ۱۲-۱۱. اختلالات اصلی همراه با انعقاد داخل عروقی منتشر

عوارض مامایی

جداشدن جفت

باقی ماندن جنین مرده

سقط عفونی

آمبولی مایع آمنیون

توکسمی

عفونت‌ها

سپسیس (گرم مثبت و گرم منفی)

مننگوکوکسمی

تب دانه دار کوه‌های راکی

هیستوپلاسموز

آسپرژیلوز

مالاریا

نئوپلاسم‌ها

کارسینوم پانکراس، پروستات، ریه و معده

لوسمی پرومیلوسیتی حاد

آسیب گسترده بافتی

ضربات

سوختگی‌ها

جراحی وسیع

متفرقه

همولیز داخل عروقی حاد، مارگزیدگی، همانژیوم بزرگ، شوک، گرمازدگی،

واسکولیت‌ها، آنوریسم آئورت، بیماری کبدی

تمامی این عوامل در ایجاد نارسایی هموستاتیک نقش دارند (شکل ۲۸-۱۱ را ببینید).

ریخت‌شناسی

در جریان DIC لخته‌های ریز عمدتاً در سرخرگچه‌ها و مویرگ‌های کلیه، آدرنال، مغز و قلب یافت می‌شوند البته هیچ عضوی مصون نمی‌باشد. گلومرول‌ها حاوی لخته‌های فیبرینی کوچکی خواهند بود که ممکن است همراه با تورم جزئی و واکنشی سلول‌های اندوتلیال یا درجات متغیری از گلومرولیت کانونی باشد. انسداد عروق ریز باعث انفارکتوس‌های کوچک در قشر کلیه می‌گردد. در موارد شدید، ایسکمی می‌تواند کل قشر را تخریب نموده و باعث نکروز دوطرفه قشر کلیه شود. درگیری غدد آدرنال می‌تواند باعث سندرم واترهاوس - فریدریکسن^(۱) گردد (فصل ۱۹). انفارکتوس‌های ریز معمولاً در مغز نیز دیده می‌شود که اغلب

1- Waterhouse-Friderichsen syndrome

2- Sheehan postpartum pituitary necrosis

جدول ۱۳-۱۱. علل ترومبوسیتوپنی

کاهش تولید پلاکت‌ها

بیماری فراگیر مغز استخوان

کم خونی آپلاستیک: مادرزادی یا اکتسابی

ارتشاح مغز استخوان: لوسمی، سرطان منتشر

نقص انتخابی تولید پلاکت

ناشی از دارو: الکل، تiazیدها، داروهای سیتوتوکسیک

عفونت‌ها: سرخک، عفونت HIV

مگاکاریوپوئیز غیر مؤثر

کم خونی مگالوبلاستیک

هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه

کاهش بقای پلاکت

تخریب ایمنونولوژیک

خودایمنی: پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی، لوپوس اریتماتوی

سیستمیک

ایزوایمنون: بعد از انتقال خون و در نوزادان

ناشی از دارو: کینیدین، هپارین، ترکیبات سولفا

عفونت‌ها: مونونوکلئوز عفونی، عفونت HIV، عفونت

سیتومگالوویروس

تخریب غیرایمنونولوژیک

انعقاد منتشر داخل عروقی

پورپورای ترومبوسیتوپنیک ترومبوتیک

همانژیوم غول پیکر

کم خونی همولیزی میکروآنژیوپاتیک

گیرافتادن پلاکت‌ها

هیپراسپلنیزم

ترقیقی

تزیق خون‌های مکرر (مثلاً برای از دست رفتن خون زیاد)

HIV، ویروس نقص ایمنی انسان

آزمون‌های آزمایشگاهی شناسایی می‌شود. در هر یک از این شرایط، درمان قطعی، باید بر علیه علت زمینه‌ای باشد.

ترومبوسیتوپنی

ترومبوسیتوپنی ایزوله با خونریزی خودبخودی و آزمایشات انعقادی طبیعی همراه است. شمارش پلاکت $150,000/\mu l$ یا کمتر را معمولاً به عنوان ترومبوسیتوپنی در نظر می‌گیرند. به هر حال، زمانی که شمارش پلاکت به $50,000-20,000\text{ cells}/\mu l$ باشد، کاهش می‌یابد. خطر خونریزی به دنبال ضربات افزایش یافته و در صورتی که تعداد پلاکت‌ها کمتر از $20,000\text{ cells}/\mu l$ باشد، خونریزی خودبخودی روی می‌دهد. اغلب خونریزی‌ها از عروق خونی کوچک و سطحی روی داده و باعث ایجاد پتشی یا اکیموزهای بزرگ بر روی پوست، غشاهای مخاطی دستگاه گوارش و ادراری و سایر نقاط می‌گردند. در صورتی که تعداد پلاکت‌ها کاهش شدیدی یافته باشد، خونریزی‌های بزرگتر به درون دستگاه عصبی مرکزی، خطر مهم تهدیدکننده این بیماران است.

علل اصلی ترومبوسیتوپنی در جدول ۱۳-۱۱ فهرست شده‌اند. ترومبوسیتوپنی مهم از لحاظ بالینی محدود به اختلالاتی است که در آنها کاهش تولید یا افزایش تخریب پلاکت‌ها روی می‌دهد. زمانی که علت، تخریب تسریع شده پلاکت‌ها است، افزایش جبرانی تعداد مگاکاریوسیت‌ها در مغز استخوان دیده می‌شود. به همین دلیل، بررسی مغز استخوان می‌تواند در افتراق این دو گروه اصلی ترومبوسیتوپنی کمک‌کننده باشد. باید بر این نکته نیز تأکید کنیم که ترومبوسیتوپنی یکی از شایع‌ترین تظاهرات خونی *AIDS* می‌باشد. این وضعیت می‌تواند در مراحل اولیه سیر عفونت HIV رخ دهد و مبنای چند عاملی دارد که عبارتند از تخریب پلاکت‌ها با واسطه مجموعه‌های ایمنی، اتوانتی‌بادی‌های ضد پلاکت و سرکوب تکامل و بقای مگاکاریوسیت‌ها به واسطه HIV.

پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی

پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی (ITP) دو زیر گروه بالینی دارد. ITP مزمن، یک اختلال نسبتاً شایع است که بیشتر زنان در محدوده سنی ۲۰ تا ۴۰ سال را مبتلا می‌کند. ITP حاد، یک شکل خودبه خود محدود شونده که بیشتر در اطفال و به دنبال عفونت‌های ویروسی دیده می‌شود.

آنتی‌بادی‌های ضد پلاکت بر ضد مجموعه‌های گلیکوپروتئین غشاء پلاکت از نوع *Iib/IIla* یا *Ib/IX* را

می‌توان در ۸۰٪ مبتلایان به ITP مزمن یافت. طحال جایگاه مهم تولید آنتی‌بادی‌های ضد پلاکت و نیز جایگاه اصلی تخریب پلاکت‌های پوشیده از IgG می‌باشد. گرچه اسپلنومگالی خصوصیت ITP مزمن غیرعارضه‌دار نیست، اهمیت طحال در تخریب زودرس پلاکت‌ها، توسط فواید اسپلنکتومی اثبات می‌شود، که باعث طبیعی شدن شمارش پلاکت‌ها و القا بهبودی کامل در بیش از دو سوم بیماران می‌گردد. مغز استخوان معمولاً حاوی تعداد زیادی مگاکاریوسیت است. این یافته در تمام اشکال ترومبوسیتوپنی ناشی از تسریع تخریب پلاکت‌ها دیده می‌شود. شروع ITP مزمن بی‌سر و صداست. یافته‌های شایع

پنجگانه آن بوده و تعدادی از مبتلایان به HUS، تب و اختلال عملکرد عصبی دارند. اساس هر دو وضعیت یاد شده، ایجاد گسترده لخته‌های غنی از پلاکت در میکروسیرکولاسیون است. مصرف پلاکت‌ها، باعث ترومبوسیتوپنی شده و تنگ شدن عروق خونی به واسطه لخته‌های غنی از پلاکت، باعث کم‌خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک می‌گردد.

پاتوژنز

تا سال‌ها، بیماری‌زایی TTP ناشناخته بود. البته درمان توسط تعویض پلاسما (در ۱ وایل ۱۹۷۰ آغاز شد) TTP را از یک بیماری تقریباً همیشه کشنده به بیماری که در بیش از ۸۰٪ بیماران با موفقیت درمان می‌شد، تبدیل کرده بود. امروزه، علت زمینه‌ای بسیاری از موارد TTP مشخص شده است. به طور خلاصه، بیماران علامت‌دار دارای کمبود متالوپروتئاز ADAMTS 13 می‌باشند. این آنزیم مولتی‌مرهای با وزن مولکولی بسیار بالای عامل فون ویلبراند (vWF) را تجزیه کرده و در نتیجه فقدان فعالیت ADAMTS13 امکان تجمع مولتی‌مرهای به طور غیرعادی بزرگ vWF را در پلاسما فراهم می‌آورد. در بعضی شرایط، این مولتی‌مرهای بزرگ vWF باعث تحریک تشکیل تجمعات کوچکی از پلاکت‌ها در سراسر گردش خون می‌شوند. اضافه شدن یک آزار سلول اندوتلیال (ناشی از علل دیگر) می‌تواند باعث تقویت بیشتر تشکیل تجمعات میکروسکوپی شده و بنابراین باعث آغاز یا تشدید TTP بارز از نظر بالینی گردد.

کمبود فعالیت ADAMTS 13 می‌تواند ارثی یا اکتسابی باشد، مورد دوم ناشی از اتوآنتی‌بادی‌هایی است که به متالوپروتئاز وصل شده و آن را مهار می‌کنند. TTP را باید در هر فردی که با ترومبوسیتوپنی و کم‌خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک بدون توجیه مراجعه می‌کند، در نظر داشت. زیرا عدم تشخیص زودرس می‌تواند کشنده باشد.

HUS اگرچه از نظر بالینی مشابه TTP است ولی پاتوژنز متفاوتی دارد. اغلب موارد در اطفال و سالخوردگان معمولاً به دنبال گاستروانتریت عفونی ناشی از *E. coli* سوش O157:H7 ایجاد می‌شود. این ارگانیسم یک توکسین شبه‌شیگا از خود رها می‌کند که باعث آسیب سلول‌های اندوتلیال و در نتیجه آغاز فعالیت و تجمع پلاکت‌ها می‌گردد. مبتلایان اغلب با اسهال خونی و چند روز بعد با نارسایی حاد کلیوی و کم‌خونی میکروآنژیوپاتیک مراجعه می‌کنند. با کمک

عبارتند از پتشی، کبودی آسان، خونریزی از بینی و لثه و خونریزی به دنبال ضربات خفیف. خوشبختانه، شیوع خونریزی‌های جدی‌تر داخل مغزی یا زیر عنکبوتیه بسیار کمتر است. تشخیص براساس تابلوی بالینی، حضور ترومبوسیتوپنی، بررسی مغز استخوان و رد ITP ثانویه مشخص می‌شود. آزمون‌های بالینی قابل اعتماد برای آنتی‌بادی‌های ضد پلاکت به صورت گسترده در دسترس نمی‌باشد.

ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین

این نوع خاص ترومبوسیتوپنی ناشی از دارو (که با جزئیات در فصل ۳ بحث شد)، به دلیل اهمیت بالینی آن نیازمند توضیح مختصری است. ترومبوسیتوپنی متوسط تا شدید در ۵-۳٪ افرادی که با هپارین تقسیم نشده^(۱) درمان شده‌اند، ۲-۱ هفته بعد از درمان روی می‌دهد. این اختلال ناشی از آنتی‌بادی‌هایی از نوع IgG است که به صورت وابسته به هپارین به عامل ۴ پلاکتی بر روی غشای پلاکت متصل می‌شوند. این امر باعث فعال شدن پلاکت‌ها شده، تجمع آنها را القا کرده و بنابراین باعث بدتر شدن وضعیتی می‌گردد که هپارین جهت درمان آن تجویز شده بود - ترومبوز. حتی در حضور ترومبوسیتوپنی شدید، لخته‌های سرخرگی و سیاهرگی ایجاد شده و می‌تواند باعث مشکلات شدیدی (مثل از دست دادن اندام) و مرگ گردد. قطع درمان با هپارین، چرخه فعالیت و مصرف پلاکت‌ها را می‌شکند. خطر این عارضه به وسیله استفاده از محصولات هپارین با وزن مولکولی پایین کمتر است (ولی به کلی از آن جلوگیری نمی‌کند).

میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک: پورپورای ترومبوسیتوپنیک ترومبوتیک و سندرم همولیتیک - اورمیک

واژه میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک شامل طیفی از سندرم‌های بالینی شامل پورپورای ترومبوسیتوپنیک ترومبوتیک (TTP) و سندرم همولیتیک - اورمیک (HUS) می‌باشد. براساس تعریف متداول، TTP با یک پنتاد شامل تب، ترومبوسیتوپنی، کم‌خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک، نقایص عصبی گذرا و نارسایی کلیه همراه است. HUS نیز با کم‌خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک و ترومبوسیتوپنی همراه است، ولی به واسطه فقدان علائم عصبی، غلبه نارسایی حاد کلیه و شروع در دوران کودکی (فصل ۱۳) از TTP افتراق داده می‌شود. تجارب بالینی این افتراق را کمرنگ کرده، زیرا بسیاری از بزرگسالان مبتلا به TTP فاقد یک یا تعداد بیشتری از معیارهای

1- Unfractionated

بیشتر بیماری‌های دیگر اختلالات اتوزومی مغلوب می‌باشند. از نقایص ارثی، فقط بیماری فون ویلبراند، هموفیلی A و هموفیلی B آن قدر شایع هستند که نیازمند توضیح بیشتری باشند.

نقایص مجموعه عامل VIII - عامل فون ویلبراند

هموفیلی A و بیماری فون ویلبراند، به واسطه نقایص کیفی یا کمی مجموعه عامل vWF/VIII ایجاد می‌شوند. قبل از بحث درباره این اختلالات، مرور ساختمان و عملکرد این دو پروتئین سودمند است (شکل ۲۹-۱۱).

همان طور که قبلاً ذکر شد، عامل VIII کوفاکتور ضروری جهت عامل IX است که عامل X در مسیر داخلی انعقادی را فعال می‌کند. عامل VIII در گردش از طریق پیوندهای غیرکووالانسی به vWF متصل شده، که به صورت مولتی‌مری با وزن مولکولی بالا تا اندازه ۲۰ مگادالتون وجود دارد. این دو پروتئین توسط زن‌های مجزا کدگذاری شده و توسط سلول‌های متفاوتی ساخته می‌شوند. سلول‌های اندوتلیال منبع اصلی vWF پلاسما می‌باشند. در حالی که بیشتر عامل VIII در کبد ساخته می‌شود. vWF در پلاسما (همراه با عامل VIII)، در گرانول‌های پلاکت، در سلول‌های اندوتلیال و درون وزیکول‌های سیتوپلاسمی به نام اجسام ویل - پالاد و در زیر اندوتلیوم، که در آنجا به کلاژن متصل می‌شود، یافت می‌گردد.

به دنبال کنده‌شدن سلول‌های اندوتلیال توسط تروما، vWF موجود در زیر اندوتلیوم در معرض قرار گرفته و از طریق گیرنده‌های گلیکوپروتئین‌های Ib و به مقدار کمتر IIb/IIIa به پلاکت‌ها متصل می‌شود (شکل ۲۹-۱۱ را ببینید). مهم‌ترین عملکرد vWF تسهیل اتصال پلاکت به دیواره آسیب دیده عروق خونی است، که واقعه آغازین اصلی در ایجاد تپپی هموستاتیک می‌باشد. به نظر می‌رسد اتصال ناکافی پلاکت در بیماری فون ویلبراند علت خونریزی باشد. علاوه بر عملکرد آن در اتصال پلاکت‌ها، vWF عامل VIII را پایدار می‌کند، بنابراین، نقص vWF منجر به نقص ثانویه عامل VIII می‌شود.

اشکال مختلف بیماری فون ویلبراند با اندازه‌گیری کمیت، اندازه و عملکرد vWF تشخیص داده می‌شود. عملکرد vWF با استفاده از آزمون تجمع پلاکتی ریسستوسیتین ارزیابی می‌شود. ریسستوسیتین به گونه‌ای اتصال دوزفریتی vWF و گلیکوپروتئین Ib غشای پلاکت را "فعال کرده"، باعث ایجاد "پل‌های" بین پلاکتی می‌شود که منجر به جمع‌شدن (آگلوتیناسیون) پلاکت‌ها می‌گردد، پدیده‌ای که به راحتی اندازه‌گیری می‌شود. بنابراین تجمع وابسته به ریسستوسیتین پلاکت‌ها یک روش مفید جهت ارزیابی زیستی vWF می‌باشد.

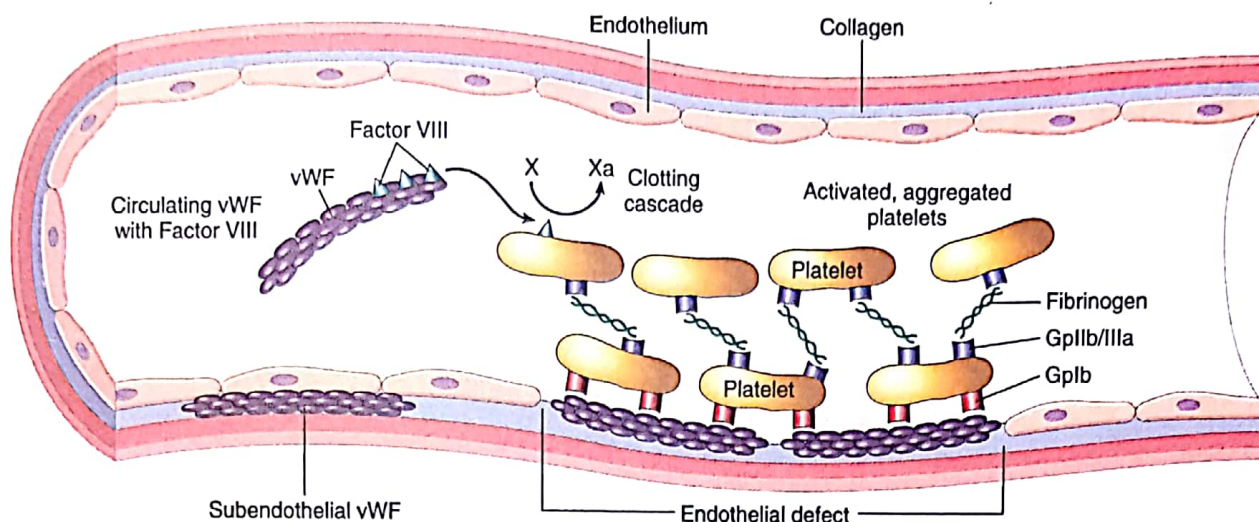
درمان‌های حمایتی و تعویض پلاسما، بهبودی امکان‌پذیر است ولی آسیب برگشت‌ناپذیر کلیوی و مرگ می‌تواند در موارد شدیدتر بیماری روی دهد. حدود ۱۰٪ موارد HUS به علت جهش‌های ارثی یا اتوانتی‌بادی‌هایی ایجاد می‌شوند که منجر به نقص در عامل H، عامل I یا CD46 می‌شوند، که هر کدام از اینها تنظیم‌کننده منفی مسیر فرعی آبشار کمپلمان هستند. کمبود این عوامل باعث فعال‌شدن کنترل نشده کمپلمان به دنبال آزار مختصر اندوتلیوم و ایجاد ترومبوز می‌گردد. HUS را می‌توان به دنبال تماس با سایر عوامل (مثل داروهای خاص یا پرتودرمانی) که باعث آسیب سلول‌های اندوتلیال می‌شوند، نیز مشاهده کرد. تعیین پیش‌آگهی در این موارد باید محافظه‌کارانه‌تر انجام شود که تا حدودی وابسته به ازمان یا مرگ‌بار بودن عامل زمینه‌ای آن می‌باشد.

هر چند که DIC و میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک تابلوهای مشترکی از قبیل انسداد عروق کوچک و کم‌خونی همولیزی میکروآنژیوپاتیک دارند، ولی پاتوژنز آنها متفاوت است. در TTP و HUS برخلاف DIC، فعال‌شدن آبشار انعقادی، اهمیت اولیه نداشته و در نتیجه آزمون‌های آزمایشگاهی انعقاد (از قبیل PT و PTT) معمولاً طبیعی هستند.

اختلالات انعقادی

اختلالات انعقادی ناشی از نقایص مادرزادی یا اکتسابی عوامل انعقادی هستند. شایع‌ترین آنها نقایص اکتسابی است و اغلب عوامل بسیاری را به صورت همزمان تحت تأثیر قرار می‌دهد. همان طور که در فصل ۷ بحث شد، ویتامین K برای ساخت پروترومبین و عوامل انعقادی VII و IX و X لازم است و کمبود آن باعث مشکل انعقادی شدیدی می‌شود. کبد محل ساخت عوامل انعقادی مختلف و نیز محل برداشت بسیاری از عوامل انعقادی فعال از گردش خون می‌باشد. بنابراین، بیماری‌های پارانشیمی کبد شایع‌ترین علل اختلالات پیچیده خونریزی‌دهنده می‌باشند. همان طور که بحث شد، DIC نیز ممکن است منجر به نقایص چندین فاکتور عامل گردد. ندرتاً، اتوانتی‌بادی‌ها ممکن است باعث نقایص اکتسابی محدود به یک عامل انعقادی منفرد شود.

نقایص ارثی در مورد هر یک از عوامل انعقادی شناسایی شده است. هموفیلی A (ناشی از کمبود عامل VIII) و هموفیلی B (بیماری کریسمس، ناشی از کمبود عامل IX) به صورت اختلالات وابسته به X مغلوب منتقل می‌شوند، در حالی که



شکل ۲۹-۱۱. ساختمان و عملکرد مجموعه عامل VIII - عامل فون ویلبراند (vWF). عامل VIII و vWF به صورت یک مجموعه در گردش خون حرکت می‌کنند. در بستر زیر اندوتلیوم عروق خونی طبیعی نیز وجود دارد. نقش عامل VIII در آبخار انعقادی فعال کردن عامل X توسط عامل IX (نشان داده نشده است)، می‌باشد. vWF باعث اتصال پلاکت‌ها به کلاژن زیر اندوتلیوم شده که در ابتدا از طریق گیرنده پلاکتی گلیکوپروتئین Ib (GPIb) انجام می‌شود.

VIII نیز وجود دارد. انواع ناشایع‌تر دیگر بیماری فون ویلبراند به علت جهش‌هایی هستند که هم نقایص کمی و هم کیفی در vWF ایجاد می‌کنند. نوع II خود به چند زیر گروه تقسیم می‌شود که همگی با از دست دادن انتخابی مولتی‌مرهای دارای وزن مولکولی بالای vWF مشخص می‌شوند. از آنجا که این مولتی‌مرها فعال‌ترین شکل این عامل می‌باشند، بنابراین کمبود عملکردی vWF روی می‌دهد. در نوع IIA، مولتی‌مرهای با وزن مولکولی بالا، ساخته نشده در نتیجه با کمبود واقعی آنها مواجه خواهیم بود. در نوع IIB، مولتی‌مرهای با وزن مولکولی بالای "بیش عملکرد" ساخته شده که به سرعت از گردش خون، حذف می‌شوند. این مولتی‌مرهای با وزن مولکولی بالا باعث تجمع خودبخودی پلاکت‌ها می‌شوند (وضعیت مشابه تجمع مولتی‌مرهای با وزن مولکولی بسیار بالا که در TTP دیده می‌شود) و در واقع تعدادی از مبتلایان به نوع IIB بیماری فون ویلبراند ترومبوسیتوپنی خفیف مزمن دارند که احتمالاً ناشی از مصرف پلاکت‌ها می‌باشد.

هموفیلی A - کمبود عامل VIII

هموفیلی A شایع‌ترین بیماری ارثی عامل خونریزی جدی و یک اختلال وابسته به X مغلوب است که به واسطه کاهش فعالیت عامل VIII ایجاد می‌شود. این بیماری به صورت اولیه مردان را مبتلا می‌کند ولی به صورت نادر، خونریزی شدید در زنان هتروزیگوت، احتمالاً ناشی از غیرفعال شدن ترجیحی کروموزوم X حامل ژن طبیعی عامل VIII (لیونیزاسیون

با این پیش‌زمینه، به بحث بیماری‌های ناشی از کمبود مجموعه عامل VIII-vWF باز می‌گردیم.

بیماری فون ویلبراند

بیماری فون ویلبراند به عنوان یک اختلال اتوزومال غالب منتقل می‌شود. این بیماری معمولاً با خونریزی خودبه‌خودی از غشاهای مخاطی، خونریزی شدید زخم‌ها و منوراژی مشخص می‌شود. تخمین میزان دقیق بروز آن دشوار است، زیرا در بسیاری موارد تظاهرات بالینی آن خفیف بوده و تشخیص آن نیازمند انجام آزمون‌های پیچیده می‌باشد. در واقع، این بیماری به طور شگفت‌آوری شایع است، به خصوص در نژاد اروپایی، تخمین زده می‌شود که نزدیک به ۱٪ مردم در ایالات متحده بیماری فون ویلبراند دارند، که آن را تبدیل به شایع‌ترین بیماری خونریزی دهنده ارثی می‌کند.

مبتلایان به بیماری فون ویلبراند دارای نقص مرکبی هم در عملکرد پلاکت و هم در انعقاد می‌باشند، اما در بیشتر موارد فقط نقص عملکرد پلاکت، باعث ایجاد تابلوی بالینی بیماری می‌شود. موارد نادر هموزیگوت بیماری فون ویلبراند، کسانی هستند که نقص همراه عامل VIII به اندازه کافی دارند که باعث ایجاد تابلوی شبیه هموفیلی می‌شود (در ادامه بحث می‌شود).

نوع کلاسیک و شایع‌ترین نوع بیماری فون ویلبراند (نوع I) یک اختلال اتوزومی غالب است که مشخصه آن کاهش مقدار vWF موجود در گردش خون است. کاهش قابل اندازه‌گیری ولی از نظر بالینی غیرقابل توجه در سطح عامل

داده است.

هموفیلی B - کمبود عامل IX

کمبود شدید عامل IX یک اختلال وابسته به X است که از نظر بالینی از هموفیلی A غیر قابل افتراق بوده ولی در مقایسه با آن شیوع بسیاری کمتری دارد. PTT طولانی است. تشخیص با ارزیابی اختصاصی عامل IX انجام شده و با انفوزیون عامل IX نو ترکیب درمان می گردد.

خلاصه

اختلالات خونریزی دهنده

انعقاد داخل عروقی منتشر

- سندرمی که در آن فعال شدن سیستمیک آبشار انعقادی باعث مصرف عوامل انعقادی و پلاکت ها می گردد.
- تابلوی بالینی غالب می تواند خونریزی، انسداد عروقی و هیپوکسی بافتی یا هر دو باشد.
- محرک های معمول عبارتند از سپسیس، ترومای شدید، سرطان های خاص و عوارض مامایی.

پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی

- ناشی از اتو آنتی بادی های ضد آنتی ژن های پلاکتی است.
- ممکن است به وسیله داروها، عفونت ها یا لنفوم آغاز شود یا نهان زاد باشد.

پورپورای ترومبوسیتوپنیک ترومبوتیک و سندرم همولیتیک اورمیک

- هر دو با ترومبوسیتوپنی، کم خونی همولیزی میکرو آنژیوپاتیک، و نارسایی کلیوی تظاهر می کنند؛ تب و درگیری CNS برای TTP معمول تر هستند.
- TTP: ناشی از نقایص اکتسابی یا ارثی ADAMTS 13، یک متالوپروتئاز پلاسمای که مولتی مرهای عامل فون ویلبراند (vWF) با وزن مولکولی بسیار بالا را می شکند، است. نقص ADAMTS 13 باعث ایجاد مولتی مرهای vWF بزرگ غیر طبیعی می شود که پلاکت ها را فعال می کند.
- سندرم همولیتیک - اورمیک: به واسطه کمبود پروتئین های تنظیمی کمپلمان یا عواملی که باعث آسیب سلول های اندوتلیال می گردند مثل توکسین شبه شینگای *E. coli* سوش O157:H7 ایجاد می شود. آسیب اندوتلیال باعث فعال شدن پلاکت ها، تجمع آنها و ترومبوز در عروق کوچک می گردد.

نامطلوب) نیز دیده می شود. حدود ۳۰٪ موارد ناشی از جهش های جدید می باشند. در باقی موارد، یک سابقه خانوادگی مثبت وجود دارد. هموفیلی A شدید در افرادی با درجات شدید کمبود عامل VIII (سطح فعالیت کمتر از ۱٪ طبیعی) دیده می شود. کمبودهای خفیف تر ممکن است فقط در زمان اضافه شدن سایر شرایط مستعدکننده مثل ضربات، آشکار گردند. درجات مختلف کمبود عامل VIII تا حدود زیادی به واسطه حضور جهش های علی مختلف، توجیه می شوند. همانند تالاسمی ها، چندین نوع ضایعه ژنتیکی (مثل حذف، وارونه سازی ها، جهش های محل های اتصال) شناسایی شده است. در حدود ۱۰٪ بیماران، غلظت عامل VIII در طی ارزیابی ایمونولوژیک طبیعی بوده، ولی فعالیت انعقادی آن پایین است. علت این امر جهشی است که باعث از دست رفتن عملکرد می گردد.

در موارد علامت دار، کبودشدگی آسان و خونریزی حجیم به دنبال ضربات یا اعمال جراحی دیده می شود. به علاوه، خونریزی «خودبه خودی» معمولاً در مناطقی از بدن که به صورت طبیعی در معرض ضربه هستند، مخصوصاً مفاصل دیده می شود، جایی که خونریزی های مکرر (هم آرتروز) باعث تغییر شکل پیش رونده شده که می تواند به لنگیدن فرد منجر گردد. به طور مشخص پستی وجود ندارد. ارزیابی های اختصاصی عامل VIII برای تأیید تشخیص هموفیلی A استفاده می شوند. به طور معمول، مبتلایان به هموفیلی A دارای PTT طولانی می باشند که به دنبال مخلوط کردن پلاسمای بیمار با پلاسمای طبیعی اصلاح می شود. سپس ارزیابی های اختصاصی عامل VIII برای تأیید کمبود عامل VIII انجام می شود. تقریباً در ۱۵٪ مبتلایان به هموفیلی A شدید، درمان جایگزین کننده عامل، به دلیل ایجاد آنتی بادی های خنثی کننده بر ضد عامل VIII، احتمالاً به علت اینکه عامل VIII توسط سیستم ایمنی به عنوان یک آنتی ژن «بیگانه» تلقی می شود، عارضه دار می گردد. در این افراد PTT را نمی توان با مخلوط کردن با پلاسمای طبیعی اصلاح کرد.

هموفیلی A با انفوزیون عامل VIII درمان می شود. در گذشته، عامل VIII از پلاسمای انسانی تهیه می شد و در نتیجه خطر انتقال بیماری های ویروسی وجود داشت. همان طور که در فصل ۴ بحث شد، قبل از سال ۱۹۸۵، هزاران هموفیل، محصولات عامل VIII آلوده با HIV دریافت کرده بودند. در نتیجه بسیاری از آنها از نظر سرمی مثبت شده و دچار AIDS شدند. در حال حاضر، در دسترس بودن و استفاده گسترده از عامل VIII نو ترکیب و کسانتره های عامل VIII به شدت خالص، خطرات عفونی درمان جایگزین با عامل VIII را کاهش

هموفیلی

- هموفیلی A: یک اختلال وابسته به X است که به دلیل جهش در عامل VIII ایجاد می‌شود. مردان مبتلا به طور معمول دچار خونریزی شدید در بافت نرم و مفاصل شده و PTT طولانی دارند.
- هموفیلی B: یک اختلال وابسته به X است که ناشی از جهش در عامل انعقادی IX می‌باشد. از نظر بالینی مشابه هموفیلی A است.

بیماری فون ویلبراند

- اختلال اتوزوم غالب ناشی از جهش در vWF، پروتئین بزرگی که اتصال پلاکت‌ها به کلاژن زیر اندوتلیوم را تسهیل می‌کند.
- به صورت معمول باعث اختلال خونریزی‌دهنده خفیف تا متوسطی می‌شود که مشابه ترومبوسیتوپنی است.

اختلالاتی که طحال و تیموس را مبتلا می‌کنند

اسپلنومگالی

طحال معمولاً در طیف وسیعی از اختلالات سیستمیک درگیر می‌شود. تقریباً در تمام شرایط، پاسخ طحال باعث بزرگ‌شدن این عضو (اسپلنومگالی) شده که یک سری علائم و نشانه‌های کلیشه‌ای ایجاد می‌کند. ارزیابی بزرگی طحال با دانستن حد معمول اسپلنومگالی در اختلالات مختلف، انجام می‌شود. اشتباه بزرگی است که بزرگ‌شدن طحال تا لگن را به کمبود ویتامین B₁₂ نسبت بدهیم یا با وجود فقدان اسپلنومگالی قابل توجه، تشخیص CML را مطرح کنیم. در فهرست زیر، اختلالات براساس شدت اسپلنومگالی ایجاد شده، ارائه شده‌اند:

A. اسپلنومگالی حجیم (وزن بیش از ۱۰۰۰ gm)

- اختلالات میلوپرولیفراتیو (لوسمی میلوئید مزمن، میلو فیروز اولیه)
- لوسمی لنفوسیتی مزمن و لوسمی سلول موذار
- لنفوم‌ها
- مالاریا
- بیماری گوشه
- تومورهای اولیه طحال (نادر)

B. اسپلنومگالی متوسط (وزن ۵۰۰-۱۰۰۰ gm)

- اسپلنومگالی احتقانی مزمن (هیپرتانسیون پورت یا انسداد سیاهرگ طحالی)
- لوسمی‌های حاد (متغیر)
- اسفروسیتوز ارثی
- تالاسمی ماژور
- کم‌خونی همولیتیک خودایمن
- آمیلوئیدوز
- بیماری نین - پیک
- التهاب مزمن طحال (مخصوصاً همراه با اندوکاردیت

عفونی

- سل، سارکوئیدوز، تیفوئید
- کارسینوم یا سارکوم متاستاتیک
- C. اسپلنومگالی خفیف (وزن کمتر از ۵۰۰ gm)
- التهاب حاد طحال
- احتقان حاد طحال
- مونونوکلئوز عفونی
- اختلالات دیگر مثل سیتی‌سمی، SLE و عفونت‌های داخل شکمی

تغییرات میکروسکوپی همراه با این اختلالات در مباحث و فصول مربوط به خود بحث شده‌اند.

یک طحال بزرگ مزمن اغلب تعداد زیادی از یک یا چند جزء شکل گرفته خون را برمی‌دارد، در نتیجه باعث کم‌خونی، لکوپنی یا ترومبوسیتوپنی می‌شود. این وضعیت را هیپراسپلنیزم می‌نامند، که به همراه بسیاری از بیماری‌هایی که قبلاً فهرست شده، دیده می‌شود. همچنین، پلاکت‌ها به گیرافتادن در بین پولپ قرمز طحال بسیار حساس هستند. در نتیجه، ترومبوسیتوپنی در مقایسه با کم‌خونی و نوتروپنی در مبتلایان به اسپلنومگالی، شایع‌تر و شدیدتر خواهد بود.

اختلالات تیموس

همان طور که می‌دانید، تیموس نقش حیاتی در تمایز سلول‌های T ایفا می‌کند. بنابراین عجیب نخواهد بود که تیموس می‌تواند توسط لنفوم‌ها مخصوصاً آنهایی که از رده سلول T هستند (که قبلاً در این فصل بحث شد) تحت تأثیر قرار گیرد. در اینجا ما بر روی دو مورد از معمول‌ترین اختلالات (هر چند ناشایع) تیموس می‌پردازیم: هیپرپلازی تیموس و تیموم.

هیپرپلازی تیموس

بزرگی تیموس اغلب همراه با حضور فولیکول‌های لنفاوی یا مراکز زایا درون مدولا می‌باشد. این مراکز زایا حاوی سلول‌های B واکنشی هستند که به صورت طبیعی فقط به تعداد کم در تیموس یافت می‌شوند. هیپرپلازی فولیکولی تیموس در بیشتر مبتلایان به میاستنی گراو و گاهی اوقات در سایر بیماری‌های خودایمن مثل SLE و آرتریت روماتوئید نیز دیده می‌شود. ارتباط بین تیموس و میاستنی گراو در فصل ۲۱ بحث شده است. به صورت مشخص برداشتن تیموس هیپرپلاستیک اغلب در اوایل بیماری اثرات سودمندی خواهد داشت.

تیموم

تیموم‌ها تومورهای سلول‌های پوششی تیموس می‌باشند. چندین سیستم طبقه‌بندی برای تیموم براساس معیارهای سیتولوژی و زیست‌شناختی پیشنهاد شده است. یک طبقه‌بندی ساده و مفید بالینی به صورت زیر است:

- تیموم خوش خیم یا کپسول‌دار: از نظر سیتولوژی و رفتاری خوش خیم است.
- تیموم بدخیم
 - نوع I: از نظر سیتولوژی خوش خیم است ولی ارتشاحی و به صورت موضعی مهاجم می‌باشد.
 - نوع II (کارسینوم تیموس): از نظر سیتولوژی و زیست‌شناختی بدخیم است.

ریخت شناسی

از نظر ماکروسکوپی، تیموم‌ها توده‌های لبوله، سفت و خاکستری - سفیدی هستند که قطرشان به ۱۵-۲۰ cm می‌رسد. اکثراً کپسول‌دار بوده ولی در ۲۵-۳۰٪ موارد نفوذ واضح به کپسول و ارتشاح به بافت‌ها و ساختمان‌های اطراف تیموس دیده می‌شود. از نظر میکروسکوپی، تمام تیموم‌ها از مخلوطی از سلول‌های توموری اپیتلیال و تیموسیت‌های غیرنئوپلاستیک (سلول‌های T نابالغ) تشکیل شده‌اند. در تیموم‌های خوش خیم، سلول‌های اپیتلیالی دوکی یا دراز بوده و مشابه آنهایی هستند که به صورت طبیعی در مدولا قرار دارند. در نتیجه، گاهی اوقات به آنها تیموم‌های مدولاری می‌گویند. در سایر تومورها مخلوطی از سلول‌های

اپیتلیالی گردتر و چاق‌تر از نوع قشری وجود دارد؛ این طرح را گاهی اوقات تیموم مختلط می‌نامند. انواع مدولاری و مختلط مسؤول ۶۰-۷۰٪ تمام تیموم‌ها می‌باشند.

تیموم بدخیم نوع I از نظر سیتولوژیک خوش خیم است ولی به صورت موضعی مهاجم می‌باشد. این تومورها گاهی اوقات (و به صورت غیرقابل پیش‌بینی) متاستاز داده و مسؤول ۲۵-۳۰٪ تمام تیموم‌ها می‌باشند. آنها متشکل از نسبت متغیری از سلول‌های اپیتلیال و تیموسیت‌های واکنشی هستند. سلول‌های اپیتلیال معمولاً مشابه سلول‌های اپیتلیال قشر تیموس طبیعی دارای سیتوپلاسم فراوان و هسته‌های وزیکولار گرد می‌باشند. گاهی اوقات سلول‌های اپیتلیال دوکی نیز وجود دارند. سلول‌های اپیتلیال اغلب در اطراف عروق به صورت نرده‌ای دیده می‌شوند. تابلوی افتراق دهنده اصلی نفوذ به کپسول و تهاجم به ساختمان‌های مجاور است.

تیموم بدخیم نوع II را شاید بهتر باشد یک کارسینوم تیموسی بنامیم. این تومورها حدود ۵٪ تیموم‌ها را در برمی‌گیرند. در نمای ظاهری، معمولاً توده‌های گوشتی و مهاجمی هستند که همراه با متاستاز به مناطقی مثل ریه‌ها می‌باشند. از نظر میکروسکوپی، اکثراً مشابه کارسینوم سلول سنگفرشی هستند. شایع‌ترین شکل بدخیم بعدی کارسینوم شبه لنفوپیتلیوما می‌باشد که از سلول‌های اپیتلیالی آناپلاستیک از نوع قشری مخلوط با تعداد زیادی تیموسیت تشکیل شده است. این نوع تومورها در جمعیت‌های آسیایی شایع‌تر بوده و گاهی اوقات حاوی ژنوم EBV می‌باشند.

ویژگی‌های بالینی

تیموم‌ها نادر می‌باشند. این تومورها در هر سنی ولی به صورت معمول در میان‌سالی دیده می‌شوند. در یک بررسی بزرگ، حدود ۳۰٪ بدون علامت، ۳۰-۴۰٪ دارای تظاهرات موضعی مثل سرفه، تنگی نفس و سندرم سیاهرگ اجوف فوقانی؛ و سایرین همراه با یک بیماری سیستمیک مخصوصاً میاستنی گراو بودند، که در ۱۵-۲۰٪ آنها تیموم شناسایی شد. برداشتن تومور اغلب باعث بهبود اختلال عصبی - عضلانی می‌شود. سایر بیماری‌های همراه با تیموم عبارتند از هیپوگاماگلوبولینمی، SLE، آپلازی خالص گویچه سرخ و سرطان‌های غیر تیموسی.

مطالب فصل

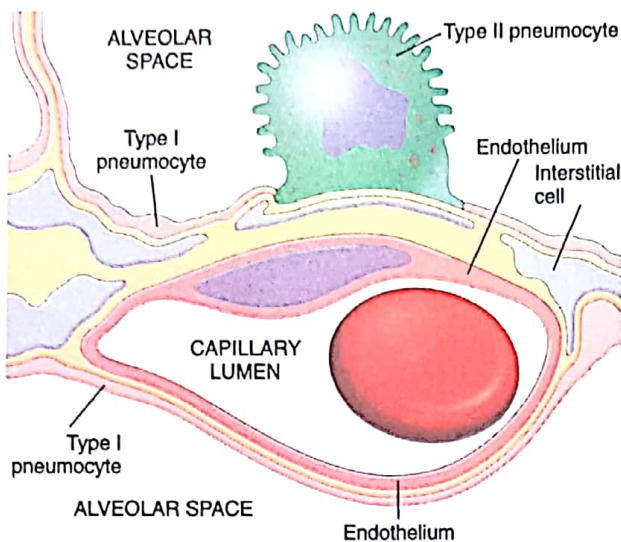
پنومونی در میزبان دارای نقص ایمنی
 عفونت‌های قارچی فرصت طلب
 بیماری ریوی در عفونت ناشی از
 ویروس نقص ایمنی انسانی
تومورهای ریه
 کارسینوم‌ها
 تومورهای کارسینوئید
 ضایعات پرده جنب
 تراوش جنبی و پلوریت
 پنوموتوراکس، هموتوراکس و
 شیلوتوراکس
 مزوتلیوم بدخیم
ضایعات دستگاه تنفسی فوقانی
 عفونت‌های حاد
 کارسینوم نازوفارنکس
 تومورهای حنجره

بیماری‌های بینابینی مرتبط با
 سیگار کشیدن
بیماری‌های ریوی با منشأ عروقی
 آمبولی، خونریزی و انفارکتوس ریوی
 افزایش فشار خون ریوی
 سندرم‌های خونریزی‌دهنده منتشر
 آلوتولی
عفونت‌های ریوی
 پنومونی‌های حاد اکتسابی از جامعه
 پنومونی‌های آتیبیک اکتسابی از جامعه
 پنومونی‌های اکتسابی از بیمارستان
 پنومونی ناشی از آسپیراسیون
 آبسه ریه
 پنومونی مزمن
 هیستوپلاسموز، کوکسیدیویدومایکوز و
 بلاستومایکوز

آتلتکنازی (کلاپس)
آسیب حاد ریه
 سندرم دیسترس تنفسی حاد
بیماری‌های انسدادی و تحدیدی ریه
بیماری‌های انسدادی ریه (راه هوایی)
 آمفیزم
 برونشیت مزمن
 آسم
 برونشکتازی
بیماری‌های مزمن بینابینی (تحدیدی، ارتشاحی) ریوی
 بیماری‌های فیروزدهنده
 بیماری‌های گرانولوماتوز
 اتوزینوفیلی ریوی

برونشیول نامیده می‌شوند - و با توجه به فقدان غضروف و غدد زیرمخاطی موجود در دیواره از برونش افتراق داده می‌شوند. انشعابات بیشتر در برونشیول منجر به ایجاد برونشیول انتهایی می‌شود. قسمتی از ریه که بعد از برونشیول انتهایی قرار دارد آسینی نامیده می‌شود. آسینی‌های ریوی از برونشیول‌های تنفسی (نشأت گرفته از برونشیول انتهایی) که در ادامه به مجاری آلوتولی تبدیل شده و بلافاصله برای تشکیل کیسه‌های آلوتولی منشعب می‌شوند تشکیل شده‌اند. کیسه‌های

کارکرد اصلی ریه پرکردن مجدد خون از اکسیژن و دفع دی‌اکسید کربن از خون است. از نظر تکاملی، دستگاه تنفسی یک بیرون‌زدگی از دیواره قدامی پیش روده می‌باشد. از تراشه در خط وسط دو بیرون‌زدگی طرفی به نام جوانه‌های ریوی ایجاد می‌گردد. جوانه ریه راست به سه برونش اصلی و جوانه ریه چپ به دو برونش اصلی تقسیم می‌شود و در نهایت سه لوب در ریه راست و دو لوب در ریه چپ خواهیم داشت. برونش‌های اصلی به ترتیب به مجاری هوایی کوچکتری تقسیم می‌شوند - که



شکل ۱-۱۲. ساختمان میکروسکوپی دیوارهٔ آلوئول. توجه کنید که غشاء پایه (زرد) در یک طرف نازک بوده و در طرف دیگر که در امتداد فضای بینابینی قرار می‌گیرد، پهن شده است. قسمتی از سلول‌های بینابینی نشان داده شده است.

آلوئولی انتهایی بستهٔ مجاری هوایی بوده که دیوارهٔ آنها حبابچه‌ها (آلوئول‌ها) را تشکیل می‌دهند. ساختمان میکروسکوپی دیواره‌های حبابچه‌ای (یا سپتاهای آلوئولی) از خون به سمت هوا از اجزاء زیر تشکیل می‌شوند (شکل ۱-۱۲):

- اندوتلیوم مویرگی و غشاء پایه
- بافت بینابینی ریوی که از رشته‌های الاستیک ظریف، دستجات کوچک کلاژن، تعداد کمی سلول‌های شبه فیبروبلاست، سلول‌های عضلهٔ صاف، ماست سل‌ها و به ندرت سلول‌های تک‌هسته‌ای تشکیل شده که در قسمت‌های ضخیم‌تر سپتوم آلوئولی برجسته‌تر می‌باشند.
- پوشش آلوئولی، که شامل یک لایه ممتد از ۲ نوع سلول اصلی می‌باشد: پنوموسیت‌های نوع I، مسطح و صفحه مانند بوده و ۹۵٪ سطح آلوئول را می‌پوشانند و پنوموسیت‌های نوع II گرد. دستهٔ دوم سورفاکتانت ریوی را می‌سازند و به دنبال آسیب به پنوموسیت‌های نوع I، سلول اصلی دخیل در ترمیم پوشش حبابچه‌ای می‌باشند. دیوارهٔ آلوئول‌ها توپر نبوده و توسط منافذ متعدد Kohn سوراخ‌دار شده‌اند. این منافذ امکان عبور هوا، باکتری‌ها و آگزودا را بین آلوئول‌های مجاور فراهم می‌کند.

- تعداد کمی از ماکروفاژهای آلوئولار، معمولاً به طور آزادانه در فضای آلوئولی قرار گرفته‌اند، در بزرگسالان این ماکروفاژها اغلب حاوی ذرات کربن فاگوسیت شده هستند. بیماری‌های ریوی اولیهٔ متعددی وجود دارند که می‌توانند با توجه به قسمتی که در ابتدا درگیر شده است، طبقه‌بندی شوند شامل درگیری: (۱) راه‌های هوایی، (۲) بافت بینابینی و (۳) دستگاه عروقی ریه. البته این تقسیم‌بندی به قسمت‌های مجزا، به طور گول‌زنده‌ای واضح به نظر می‌رسد. در حقیقت بیماری در یکی از قسمت‌ها، اغلب باعث تغییراتی ثانویه در ریخت‌شناسی و عملکرد در سایر قسمت‌ها نیز می‌شود.

آتِلکتازی (کلاپس)

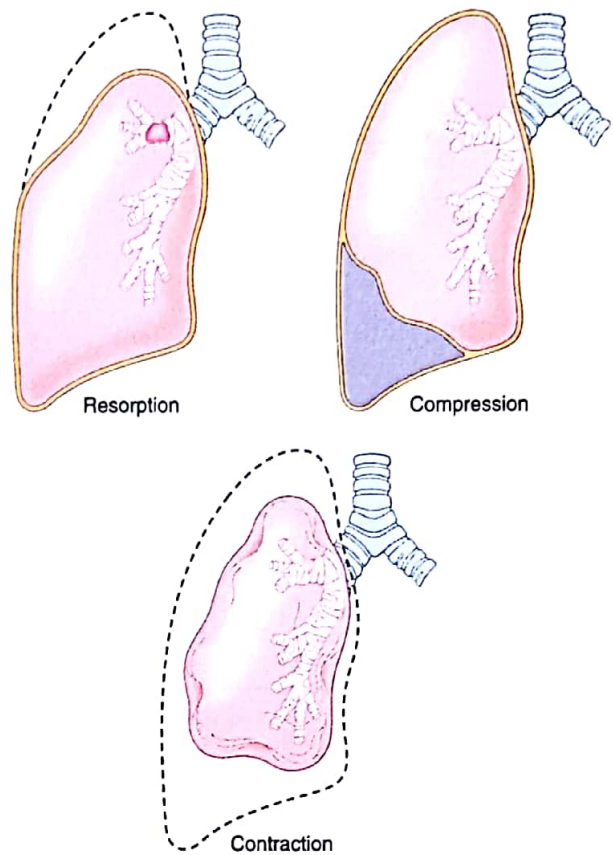
آتِلکتازی، که کلاپس (روی هم خوابیدگی) نیز نامیده می‌شود، کاهش حجم ریه ناشی از اتساع ناکافی فضاهای هوایی می‌باشد. این حالت منجر به شانت شدن خونی که بطور کافی اکسیژنه نشده از سرخرگ‌های ریوی به سیاهرگ‌ها می‌شود و باعث ایجاد عدم تعادل بین تهویه - پرفیوژن، و هیپوکسی می‌گردد. آتلکتازی، براساس ساز و کار زمینه‌ای یا نحوهٔ انتشار کلاپس آلوئولی به سه گروه تقسیم می‌شود (شکل ۲-۱۲).

- آتلکتازی جذبی^(۱). آتلکتازی جذبی زمانی ایجاد می‌شود که انسداد، مانع رسیدن هوا به راه‌های هوایی دیستال شود. هوایی که قبلاً وجود داشته به تدریج جذب می‌شود، و کلاپس آلوئولی اتفاق می‌افتد. براساس سطحی که در آن انسداد ایجاد شده است، تمام ریه، یک لوب کامل، یا یک یا چند سگمان ممکن است گرفتار شوند. شایع‌ترین علت کلاپس جذبی انسداد یک برونش به وسیلهٔ توبی موکوسی یا موکوسی چرکی می‌باشد. این حالت اغلب پس از اعمال جراحی اتفاق می‌افتد، ولی ممکن است عارضهٔ آسم برونشی، برونشکتازی، برونشیت مزمن، تومور، یا اسپیراسیون اجسام خارجی، بویژه در کودکان، باشد.
- آتلکتازی فشاری^(۲). آتلکتازی فشاری (که گاهی آتلکتازی پاسیو یا آتلکتازی relaxation نامیده می‌شود) اغلب با تجمع مایع، خون، یا هوا در داخل فضای جنبی همراه است، که بطور مکانیکی سبب کلاپس ریه مجاور می‌شود. این حالت یافته شایعی در افیوژن‌های پلورال است، که شایع‌ترین عامل ایجادکننده آنها نارسایی احتقانی قلب است. نشت هوا به داخل حفره پلور (پنوموتوراکس) نیز منجر به آتلکتازی فشاری می‌شود. آتلکتازی قاعده‌ای که در اثر بالاتر قرارگرفتن دیافراگم بوجود می‌آید معمولاً در

فقدان شواهد بالینی نارسایی اولیه سمت چپ قلب، مشخص می‌شود. از آنجایی که ارتشاح ریوی در آسیب ریوی حاد معمولاً در اثر آسیب غشاء مویرگی آلوئولی به وجود می‌آید و نه نارسایی سمت چپ قلب (فصل ۱۰)، این تجمعات، نمونه‌هایی از خیز ریوی غیرقلبی به شمار می‌آیند. آسیب ریوی حاد می‌تواند پیشرفت کرده و منجر به سندرم دیسترس تنفسی حاد شدیدتر گردد، که در ادامه بحث می‌شود.

سندرم دیسترس تنفسی حاد

سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) سندرمی بالینی است که ناشی از آسیب منتشر اپیتلیوم و مویرگ‌های آلوئول می‌باشد. دوره معمول آن با نارسایی سریع تنفسی تهدیدکننده حیات و هیپوکسمی شدید شریانی شروع می‌شود که نسبت به اکسیژن درمانی مقاوم است و منجر به نارسایی چند سیستمی می‌گردد. تظاهر بافت‌شناختی ARDS در ریه‌ها به صورت آسیب آلوئولی منتشر (DAD) می‌باشد. ARDS در بسیاری از حالات بالینی رخ داده و با آسیب مستقیم به ریه یا آسیب غیرمستقیم در زمینه یک فرآیند سیستمیک، همراه است (جدول ۱-۱۲). این مسأله باید یادآوری گردد که سندرم دیسترس تنفسی در نوزادان به لحاظ پاتوژنز مجزا می‌باشد، و به دلیل کمبود اولیه سورفاکتانت ایجاد می‌شود.



شکل ۲-۱۲. اشکال مختلف آتلکتازی اکتسابی.

بیماران بستری، مبتلا به آسیب، و در حین و پس از عمل جراحی دیده می‌شود.

- آتلکتازی انقباضی^(۱). آتلکتازی انقباضی (یا ناشی از تشکیل اسکار^(۲)) زمانی بوجود می‌آید که یک فرایند فیبروتیک موضعی یا منتشر در ریه یا جنب مانع از اتساع شده و سبب افزایش بازگشت ارتجاعی در حین بازدم شود. آتلکتازی (به جز زمانی که ناشی از انقباض است) بالقوه برگشت‌پذیر بوده و بایستی سریعاً درمان شود تا از هیپوکسمی و عفونت اضافه شونده بر روی ریه جمع شده، پیشگیری شود.

آسیب حاد ریه

واژه آسیب ریوی حاد شامل طیفی از آسیب دوطرفه ریوی (اندوتلیالی و اپیتلیالی) است که می‌تواند ناشی از حالات مختلفی باشد. از نظر بالینی، آسیب ریوی حاد با (۱) شروع حاد تنگی نفس، (۲) کاهش فشار اکسیژن سرخرگی (هیپوکسمی)، و (۳) وجود ارتشاح دوطرفه ریوی در رادیوگرافی قفسه سینه تماماً در

جدول ۱-۱۲. بیمارهای بالینی که با بروز آسیب حاد ریه و سندرم دیسترس تنفسی حاد همراهند.

آسیب مستقیم ریه	آسیب غیرمستقیم ریه
● علل شایع	
پنومونی	سپسیس
آسپیراسیون محتویات معده	ترومای شدید همراه با شوک
● علل غیرشایع	
کوفتگی ریه	بای‌پس قلبی - ریوی
آمبولی چربی	پانکراتیت حاد
وضعیت نزدیک به غرق‌شدگی	مصرف بیش از حد دارو
آسیب استنشاقی	تزریق فرآورده‌های خون
آسیب ناشی از برقراری مجدد اورمی	
جریان خون پس از پیوند ریه	

1- Contraction Atelectasis

2- Cicatrization

پاتوژنز

غشاء مویرگی - آلوئولی به وسیله دو سد مجزا تشکیل شده است: اندوتلیوم عروق ریز و پوشش آلوئولار. در ARDS، یکپارچگی این سد در اثر آسیب اندوتلیال یا آسیب اپی‌تلیال، یا، با شیوع بیشتر، هر دو مختل می‌گردد. پیامدهای حاد آسیب به غشاء مویرگی آلوئول‌ها، شامل: افزایش نفوذپذیری عروقی و غرقه‌سازی آلوئولی، از دست‌رفتن ظرفیت انتشار، و اختلالات گسترده سورفاکتانت در نتیجه آسیب به پنوموسیت‌های تیپ II می‌باشند (شکل ۱۲-۳). اگرچه، اساس سلولی و مولکولی آسیب حاد ریوی و ARDS، به عنوان فضایی برای تحقیقات فعال باقی مانده است، کارهای اخیر این نکته را مطرح کرده‌اند که در ARDS، آسیب ریوی در اثر عدم تعادل در واسطه‌های ایجادکننده التهاب و واسطه‌های ضد التهابی ایجاد می‌گردد. در ۳۰ دقیقه اول پس از آسیب، افزایش ساخت اینترلوکین ۸ (IL-8) - یک عامل قوی فعال‌کننده و کموتاکتیک نوتروفیل‌ها - توسط ماکروفاژهای ریوی وجود دارد. آزادسازی این ماده و سایر واسطه‌ها، مانند IL-1 و فاکتور نکروزدهنده تومور (TNF)، باعث فعال‌شدن اندوتلیوم و همچنین جداسازی و فعال‌شدن نوتروفیل‌ها در مویرگ‌های ریوی می‌شود. به نظر می‌رسد که نوتروفیل‌ها، نقشی مهم در پاتوژنز ARDS دارند. بررسی بافت‌شناسی ریه‌ها در مراحل اولیه بیماری، افزایش تعداد نوتروفیل‌ها را در میان فضای عروقی، بافت بینابینی، و آلوئول‌ها نشان می‌دهد. نوتروفیل‌های فعال شده، محصولات متنوعی را آزاد می‌سازند (به عنوان مثال: اکسیدان‌ها، پروتئازها، فاکتور فعال‌کننده پلاکتی، لکوترین‌ها) که باعث آسیب به اندوتلیوم و پوشش آلوئولی می‌شوند. هجوم توأم به اپی‌تلیوم و اندوتلیوم، نشأت عروقی را دائمی می‌سازد و از دست‌رفتن سورفاکتانت سبب می‌شود تا واحد آلوئولی نتواند منبسط گردد. قابل توجه، این فشارهای تخریب‌کننده که توسط نوتروفیل‌ها آزاد شده‌اند می‌توانند توسط آرایه‌ای از آنتی‌پروتئینازهای اندوژن، آنتی‌اکسیدان‌ها، و سایتوکین‌های ضد التهابی (مثلاً IL-10) که به وسیله سایتوکین‌های پیش‌التهابی تنظیم می‌گردند، خنثی شوند. در نهایت، تعادل بین عوامل تخریب‌کننده و محافظت‌کننده است که میزان آسیب بافتی و شدت بالینی ARDS را نشان می‌دهد.

ریخت‌شناسی

در فاز حاد ARDS، ریه‌ها قرمز تیره، سفت، بدون هوا، و سنگین هستند. بررسی میکروسکوپی، احتقان مویرگی،

نکروز سلول‌های پوشش آلوئولی، ادم و خونریزی بافت بینابینی و داخل آلوئولی، و (مخصوصاً به همراه سپسیس) تجمعات نوتروفیل‌ها در مویرگ‌ها را آشکار می‌سازد. یافته‌ای که بیشترین ویژگی را دارد، حضور غشاء هیالین است که خصوصاً مجاری آلوئولی متسع را می‌پوشاند (شکل ۱۲-۴). چنین غشاهایی، حاوی مایع ادم غنی از فیبرین مخلوط با بقایای سلول‌های اپی‌تلیال نکروزه می‌باشند. در کل، تصویر آن به طور قابل ملاحظه‌ای به سندرم دیسترس تنفسی که در نوزادان دیده می‌شود، شبیه می‌باشد (فصل ۶). در مرحله سازمان‌یافته، تکثیر شدید پنوموسیت‌های تیپ II در جهت تلاش برای تولید مجدد پوشش آلوئولی روی می‌دهد. رفع و حل آن، غیرمعمول است؛ با شیوع بیشتر، سازمان یافتن گزودای فیبرینی، به همراه فیبروز داخل آلوئولی حاصله وجود دارد. افزایش ضخامت واضح سپتوم‌های آلوئولی، به علت تکثیر سلول‌های بینابینی و رسوب کلارن متعاقباً پیش می‌آید.

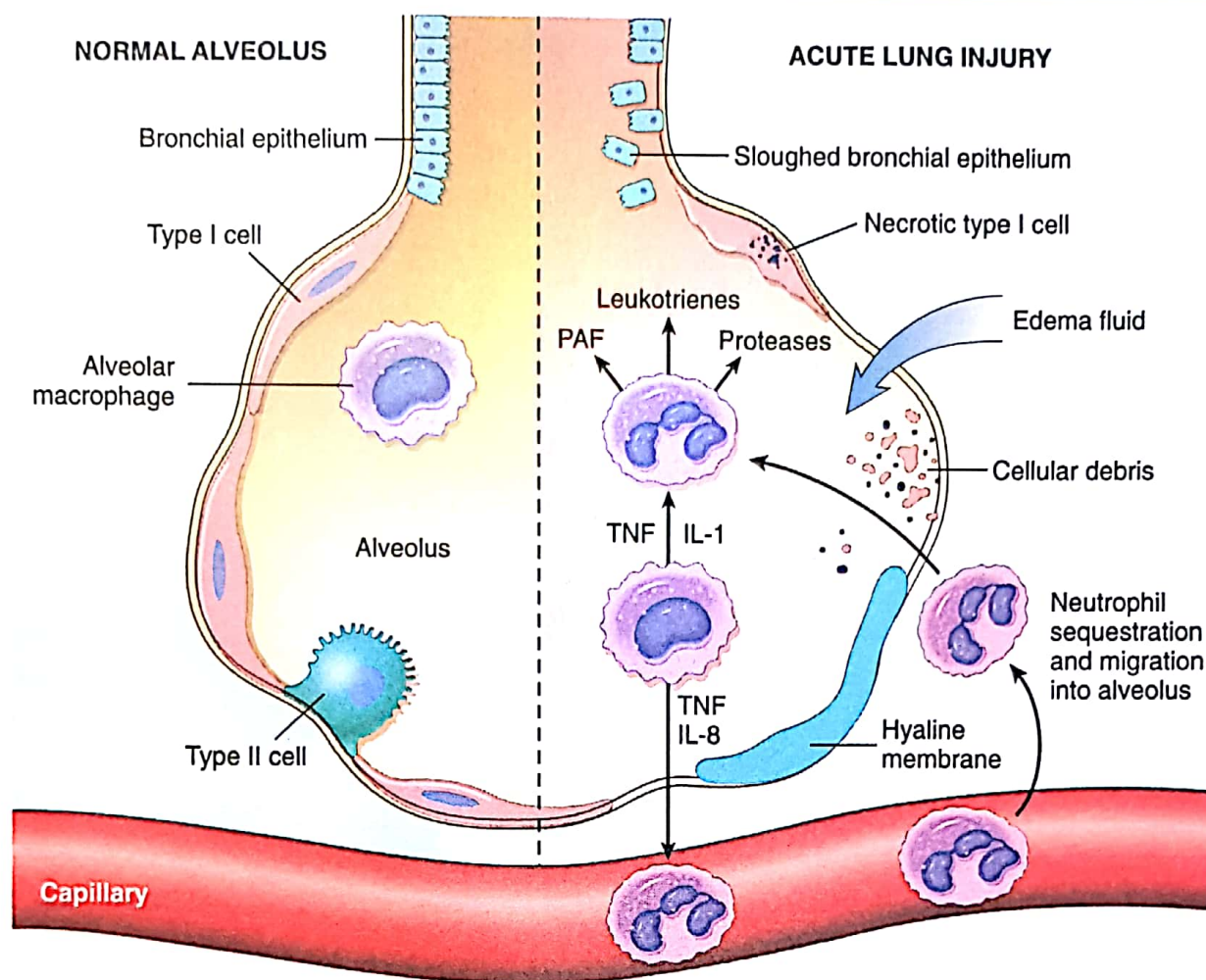
سیر بالینی

تقریباً ۸۵٪ از بیماران، سندرم بالینی آسیب حاد ریوی یا ARDS را در طول ۷۲ ساعت از مواجهه اولیه بروز می‌دهند. با پیشرفت در درمان‌های محافظتی، میزان مرگ و میر برای ۱۹۰,۰۰۰ مورد ARDS که سالانه روی می‌دهد، از ۶۰٪ به ۴۰٪ در دهه اخیر کاهش یافته است. پیش‌گویی‌کننده‌های پیش‌آگهی ضعیف، شامل: سن بالا، باکتری می‌زمینه‌ای (سپسیس)، و ایجاد نارسایی چندسیستمی (خصوصاً قلبی، کلیوی، یا کبدی) می‌باشند. اگر بیمار از مرحله حاد نجات پیدا کند، فیبروز بینابینی منتشر به همراه به مخاطره‌افتادن مستمر عملکرد تنفسی ممکن است روی دهد. هر چند، در اکثر بیمارانی که از مرحله حاد نجات یافته‌اند و از پیامدهای ازمان‌رهایی یافته‌اند، عملکرد طبیعی تنفس طی ۶ ماه تا ۱۲ ماه باز می‌گردد.

خلاصه

سندرم دیسترس حاد تنفسی

- ARDS سندرم بالینی نارسایی تنفسی پیشرونده ناشی از آسیب منتشر آلوئولی حاصل از سپسیس، ترومای شدید یا عفونت‌های منتشر ریوی می‌باشد.
- نوتروفیل‌ها و محصولاتشان نقش اصلی در بیماری‌زایی ARDS از طریق ایجاد آسیب اندوتلیال و اپی‌تلیال دارند.
- نمای بافت‌شناسی مشخصه آن خیز آلوئولی، نکروز اپیتلیوم، تجمع نوتروفیل‌ها و حضور غشاهای هیالین که مجاری آلوئولی را پوشانده‌اند، می‌باشد.



شکل ۳-۱۲. آلونول طبیعی (چپ)، با آلونول آسیب دیده در فاز اول آسیب حاد ریوی و سندرم دیسترس تنفسی حاد مقایسه شده‌اند. تحت نفوذ سایتوکین‌های پیش‌التهابی مانند اینترلوکین‌های IL-8 و IL-1 و فاکتور نکروز کننده تومور (TNF) (که توسط ماکروفاژها آزاد می‌شود)، به طور اولیه نوتروفیل‌ها در ابتدا در عروق ریز ریوی به دام می‌افتند، که با مهاجرت و خارج شدن به داخل فضای آلونولی، جایی که تحت فعال‌سازی قرار می‌گیرند، ادامه می‌یابد. نوتروفیل‌های فعال شده، عوامل متنوعی مانند لکوترین‌ها، اکسیدان‌ها، پروتئازها، و عامل فعال‌سازی پلاکتی (PAF) را آزاد می‌سازند که با آسیب موضعی بافت، تجمع مایع ادم در فضاهای هوایی، غیرفعال‌سازی سورفاکتانت، و تشکیل غشاء هیالین همراه می‌باشد. متعاقباً، آزادسازی سایتوکین‌های فیبروزی مشتق از ماکروفاژ مانند: فاکتور رشد تغییر شکل دهنده بتا ($TGF-\beta$) و فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF) رشد فیبروبلاست‌ها و رسوب کلاژن که با فاز ترمیم آسیب مرتبطند را تحریک می‌کند.

مبتلا به این بیماری‌ها، ظرفیت حیاتی اجباری (FVC) طبیعی یا اندکی کاهش یافته است در حالی که جریان هوای بازدمی که معمولاً با اندازه‌گیری حجم بازدمی اجباری در یک ثانیه (FEV_1) تعیین می‌شود به طور قابل توجهی کاهش یافته است. بنابراین، مشخصاً نسبت FEV_1 به FVC کاهش یافته است. انسداد جریان بازدمی می‌تواند ناشی از باریک شدن آناتومیک مجرای هوایی باشد که به طور کلاسیک در آسم دیده می‌شود، یا در اثر از بین رفتن خاصیت برگشت ارتجاعی که مشخصه آمفیزم است، ایجاد شود. برعکس، در بیماری‌های تحدیدی، FVC کاهش یافته

بیماری‌های انسدادی و تحدیدی ریه

بیماری‌های ریوی منتشر به دو دسته تقسیم می‌شوند: (۱) بیماری‌های انسدادی (مجاری هوایی) که با محدودیت جریان هوا معمولاً ناشی از افزایش مقاومت به دلیل انسداد نسبی یا کامل در هر سطحی مشخص می‌شوند و (۲) بیماری‌های تحدیدی که با کاهش اتساع پارانشیم ریه همراه با کاهش ظرفیت کلی ریه مشخص می‌گردند.

اختلالات انسدادی منتشر اصلی شامل آمفیزم، برونشیت مزمن، برونشکتازی و آسم می‌باشند. در افراد

می باشند.

بیماری های انسدادی ریه (راه هوایی)

در انواع شاخص خود، ۴ اختلال حاضر در این گروه - آمفیزم، برونشیت مزمن، آسم، و برونشکتازی - مشخصات بالینی و آناتومیک مجزایی دارند (جدول ۲-۱۲)، اما هم پوشانی هایی بین آمفیزم، برونشیت، و آسم شایع است.

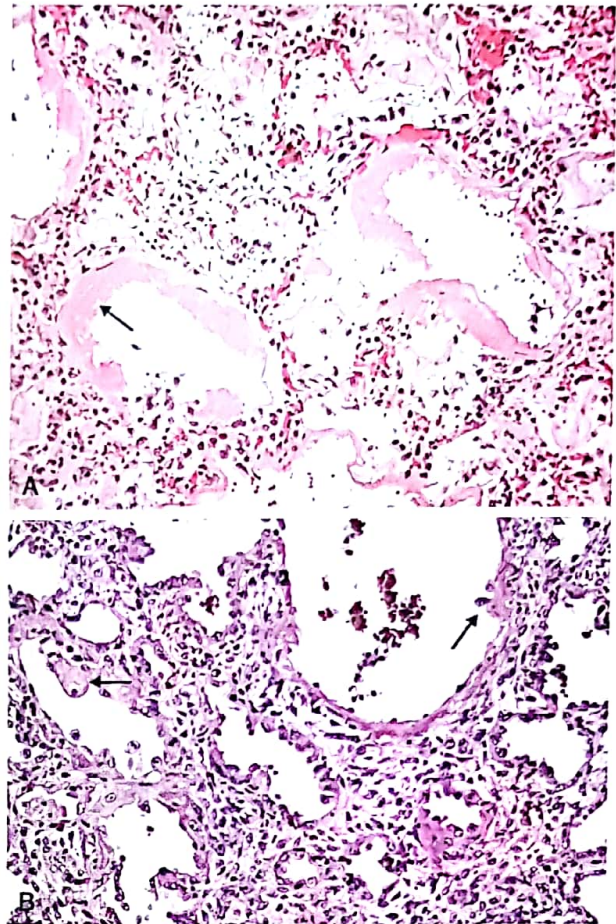
در ابتدا، بایستی مشخص شود که تعریف آمفیزم یک تعریف ریخت شناسی است، در حالی که برونشیت مزمن براساس ویژگی های بالینی نظیر وجود سرفه های مزمن و عودکننده همراه با ترشح بیش از حد موکوس تعریف می شود. دوم اینکه، توزیع آناتومیک گرفتاری نسبتاً متفاوت است. برونشیت مزمن در ابتدا مجاری هوایی بزرگ را درگیر می سازد، در حالی که آمفیزم آسینی ها را متأثر می کند. در موارد شدید یا پیشرفته هر دو، بیماری مجرای هوایی کوچک (برونشیولیت مزمن) مشخصه می باشد. اگرچه برونشیت مزمن ممکن است بدون آمفیزم قابل تشخیص وجود داشته باشد، و آمفیزم می تواند تقریباً خالص (بویژه در بیماران مبتلا به کمبود ارثی α_1 آنتی ترپسین، مطلب بعدی را ببینید) به وجود آید ولی این دو بیماری معمولاً همزمان وجود دارند. این امر تقریباً حتمی است زیرا عامل اصلی - سیگار کشیدن، خصوصاً طولانی مدت، تماس سنگین با تنباکو - در هر دو اختلال شایع می باشد. به دلیل همزمان بودن، این دو بیماری را از نظر بالینی در یک گروه تحت عنوان بیماری انسدادی مزمن ریوی (COPD) تقسیم بندی می کنند. COPD بیش از ۱۰٪ جمعیت بزرگسال را در ایالات متحده مبتلا کرده و چهارمین علت مرگ و میر در این کشور می باشد. انسداد غیر قابل برگشت جریان هوا در COPD، باعث افتراق آن از آسم (که در ادامه بحث می شود) می شود. آسم با انسداد قابل برگشت جریان هوا مشخص می شود. هر چند، بیماران دچار COPD هم به طور شایعی درجاتی از انسداد برگشت پذیر را دارند (شکل ۵-۱۲).

آمفیزم

آمفیزم با بزرگ شدن دائمی و غیرطبیعی فضاهای هوایی دیستال به برونشیول انتهایی همراه با تخریب دیواره آنها بدون فیروز قابل توجه مشخص می گردد.

انواع آمفیزم

آمفیزم براساس توزیع آناتومیکی ضایعه در لبول تقسیم بندی



شکل ۴-۱۲. (A) صدمه منتشر آلئولی در آسیب حاد ریه و سندرم دیسترس حاد تنفسی. برخی از خانه های ششی رویهم خوابیده اند. سایرین متسع اند. بسیاری توسط غشاهای هیالین صورتی روشن (پیکان) مفروش می باشند. (B) در مرحله ترمیم، جذب غشاهای هیالین همراه با تیغه های آلئولی ضخیم شده حاوی سلولهای التهابی، فیبروبلاستها، و کلاژن وجود دارد. در این مرحله تعداد زیادی پنوموسیت های نوع II واکنشی (پیکان ها) دیده می شوند، که با بازسازی و ترمیم همراهند.

است و جریان هوای بازدمی طبیعی است یا متناسب با آن کاهش می یابد. بنابراین، نسبت FEV_1 به FVC تقریباً طبیعی است. ضایعه تحدیدی در دو وضعیت کلی بوجود می آید: (۱) بیماری های جدار قفسه سینه در حضور ریه های طبیعی (به عنوان مثال چاقی شدید، بیماری های پرده جنب، و بیماری های عصبی عضلانی، نظیر سندرم گیلن باره [فصل ۲۱])، که عضلات تنفسی را مبتلا می کنند) و (۲) بیماری های بینابینی حاد یا مزمن ریه. بیماری تحدیدی حاد کلاسیک ARDS است که قبلاً بحث شد. بیماری های تحدیدی مزمن شامل پنوموکونیوزها (بعداً بحث می گردد)، و فیروز بینابینی با علت نامشخص و بیشتر حالات ارتشاحی (مثل سارکوئیدوز)

جدول ۲-۱۲. اختلالات همراه با انسداد راه‌های هوایی: طیف بیماری انسدادی مزمن ریوی

نام بالینی	محل آناتومیک	تغییرات آسیب‌شناختی اصلی	اتیولوژی	علائیم / نشانه‌ها
برونشیت مزمن	برونش	هایپرتروفی و هایپرپلازی غدد موکوسی، افزایش ترشح	دود تنباکو، آلوده‌کننده‌های هوا	سرفه، تولید خلط
برونشکتازی	برونش	اتساع و اسکار راه‌های هوایی	عفونت‌های پایدار یا شدید	سرفه، خلط چرکی، تب
آسم	برونش	هایپرتروفی و هایپرپلازی عضلات صاف، موکوس بیش از حد، التهاب	علل ایمنی یا ناشناخته	ویز حمله‌ای، سرفه و تنگی نفس
آمفیزم	آسینی	بزرگ‌شدن فضای هوایی، تخریب دیواره	دود سیگار	تنگی نفس
بیماری راه‌های هوایی کوچک، برونشیولیت*	برونشیول	اسکار التهابی، انسداد ناکامل برونشیول‌ها	دود سیگار، آلوده‌کننده‌های هوا	سرفه، تنگی نفس

* می‌تواند در تمامی اشکال بیماری انسدادی ریه یا به تنهایی وجود داشته باشد.

آمفیزم مرکز آسینی (مرکز لبولی)

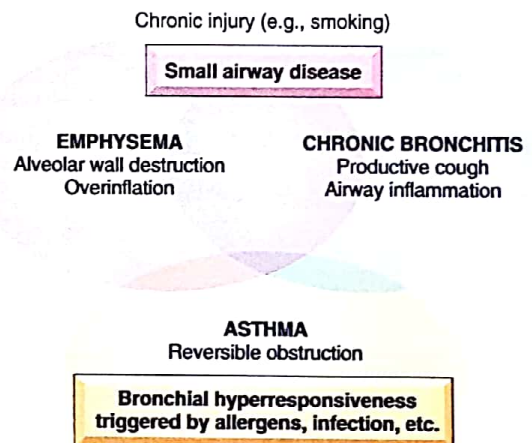
مشخصه آمفیزم مرکز آسینی (مرکز لبولی)، طرح گرفتاری لبول است: قسمت‌های مرکزی یا پروگزیمال آسینی‌ها، که از برونشیول‌های تنفسی تشکیل شده‌اند، مبتلا می‌شوند، در حالی که آلئول‌های دیستال درگیر نیستند. بنابراین، فضاهای هوایی آمفیوماتو و طبیعی، هر دو، در داخل یک آسینی و لبول وجود دارد (شکل ۶B-۱۲). ضایعات در لوب‌های فوقانی، به ویژه در سگمان‌های قله‌ای (اپیکال) شایع‌تر و شدیدترند. در آمفیزم مرکز آسینی شدید، آسینی دیستال نیز گرفتار می‌شود، و بنابراین، افتراق از آمفیزم تمام آسینی مشکل می‌شود. این نوع از آمفیزم اکثراً در نتیجه مصرف سیگار در افرادی که مبتلا به کمبود مادرزادی α_1 آنتی‌تریپسین نیستند، دیده می‌شود.

آمفیزم تمام آسینی (تمام لبولی)

در آمفیزم تمام آسینی (تمام لبولی)، آسینی‌ها از سطح برونشیول تنفسی تا آلئول‌های کور انتهایی بطور یکسان و یکدست بزرگ می‌شوند (شکل ۶C-۱۲). برعکس آمفیزم مرکز آسینی، آمفیزم تمام آسینی بیشتر تمایل به گرفتاری نواحی تحتانی ریه دارد و نوعی از آمفیزم است که در کمبود α_1 آنتی‌تریپسین بوجود می‌آید.

آمفیزم دیستال آسینی (پاراسپتال)

در آمفیزم دیستال آسینی (پاراسپتال)، قسمت پروگزیمال

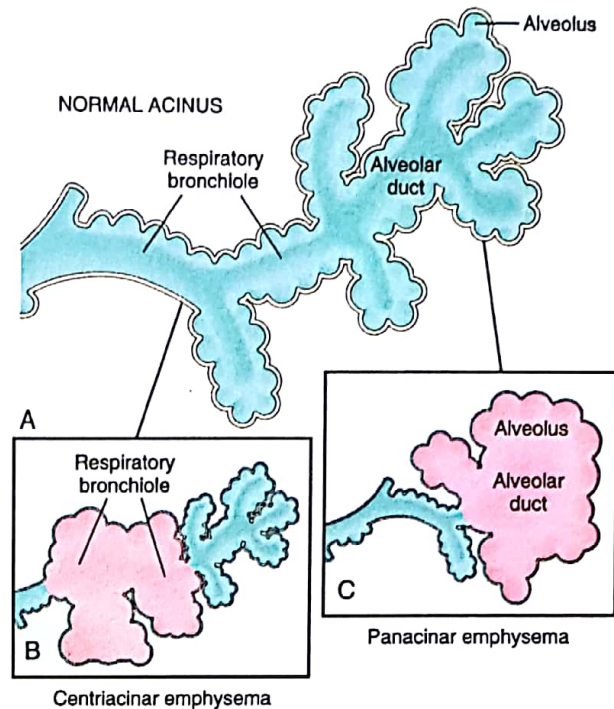
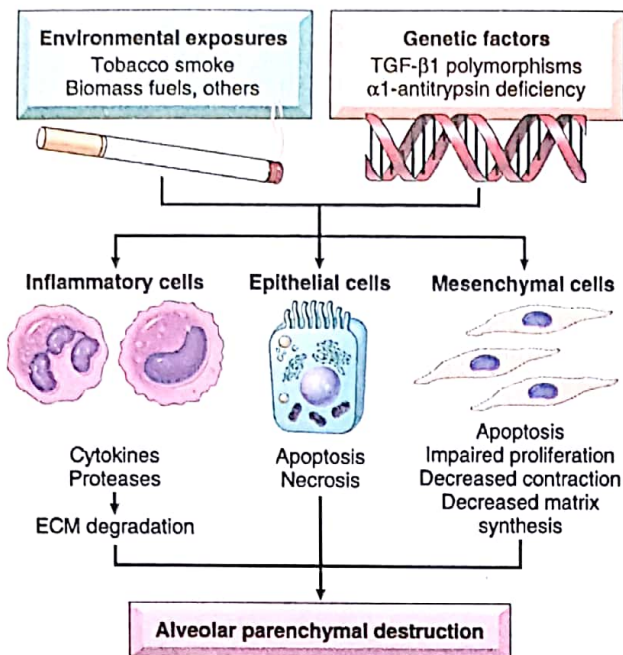


شکل ۵-۱۲. نمای شماتیک از هم‌پوشانی بین بیماری‌های مزمن انسدادی ریه.

می‌شود. همان‌طور که قبلاً توضیح داده شد آسینی قسمتی از ریه است که دیستال به برونشیول انتهایی قرار گرفته و به مجموعه‌ای از سه تا پنج آسینی یک لبول می‌گویند (شکل ۶A-۱۲). چهار نوع اصلی آمفیزم وجود دارد: (۱) مرکز لبولی^(۱)، (۲) تمام لبولی^(۲)، (۳) دیستال آسینی و (۴) نامنظم. فقط دو نوع اول باعث انسداد مجاری هوایی می‌گردند که از نظر بالینی قابل توجه است. البته آمفیزم مرکز لبولی ۲۰ برابر شایع‌تر از بیماری تمام لبولی می‌باشد.

1- Centriacinar

2- Panacinar



شکل ۷-۱۲. فقدان هومئوستاز سلولی در پاتوژنز آمفیزم. تماس با توکسین‌های استنشاقی (مانند دود سیگار) باعث مرگ سلول پوششی، التهاب، و پروتئولیز ماتریکس خارج سلولی می‌شود. در افراد مستعد، بقای سلول مزانشیمی و عملکردهای جبرانی توسط آثار مستقیم مواد استنشاق شده سمی و واسطه‌های التهابی و نیز از بین رفتن ماتریکس اطراف و خارج سلولی آسیب می‌بینند. نتیجه آن فقدان سلول‌هایی ساختاری دیوار آلونولی و اجزاء مرتبط ماتریکس می‌باشد.

شکل ۶-۱۲. طرح‌های اصلی آمفیزم A، دیاگرام ساختارهای طبیعی آسینی ریه، که واحد اصلی ریه است. B، آمفیزم مرکز لبولی با اتساعی که ابتدا برونشیول‌های تنفسی را درگیر می‌نماید. C، آمفیزم تمام لبولی که اتساع اولیه در ساختمانهای محیطی (نظیر آلونول‌ها و مجرای آلونولی) بوجود می‌آید، و سپس بیماری به برونشیول‌های تنفسی گسترش می‌یابد.

پاتوژنز

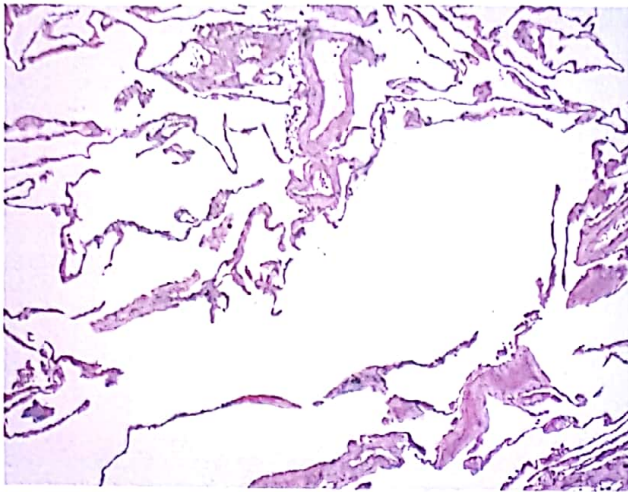
مواجهه با مواد توکسیک مانند دود تنباکو و آلاینده‌های استنشاقی، التهاب در حال پیشرفتی را به همراه تجمع نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها در ریه القاء می‌کند. الاستازها، سایتوکین‌ها (شامل IL-8) و اکسیدان‌ها آزاد می‌شوند که باعث آسیب اپی‌تلیال و پروتئولیز ماتریکس خارج سلولی (ECM) می‌گردند. تجزیه محصولات الاستین، التهاب را بیشتر افزایش می‌دهد. علی‌رغم مهار توسط آنتی‌الاستازها (مثلاً: α_1 - آنتی‌تریپسین) و آنتی‌اکسیدان‌ها، چرخه التهاب و پروتئولیز ECM ادامه می‌یابد. در واقع، بیش از ۸۰٪ از بیماران دارای کمبود مادرزادی α_1 آنتی‌تریپسین، آمفیزم تمام آسینی علامتدار را بروز می‌دهند، که در سنین پایین‌تر و با شدت بیشتری - اگر فرد درگیر سیگار بکشد - روی می‌دهد. تنوع فردی آشکاری در استعداد به ایجاد آمفیزم/ COPD وجود دارد، عوامل ژنتیکی متعددی پاسخ به آسیب

آسینی طبیعی است ولی قسمت دیستال غالباً گرفتار است. آمفیزم در مجاورت پلور، در طول تیغه (septa) بافت همبندی لبولی، و در حواشی لبول‌ها بارزتر است. این وضعیت در مجاورت نواحی فیبروز، اسکار و آتلکتازی بوجود آمده و در نیمه فوقانی ریه‌ها شدیدتر است. یافته مشخصه آن وجود فضاهای هوایی متعدد، مرتبط و بزرگی است که قطرشان از کمتر از ۰/۵ میلی‌متر تا بیش از ۲ سانتی‌متر متغیر است، و گاهی ساختارهای سیستی به وجود می‌آورند که با بزرگی پیشرونده، بول^(۱) نامیده می‌شوند. علت این نوع از آمفیزم، نامشخص است. این نوع از آمفیزم اکثراً در موارد پنوموتوراکس خودبخودی در بالغین جوان دیده می‌شود.

آمفیزم نامنظم

آمفیزم نامنظم با توجه به درگیری نامنظم آسینی به این نام نامیده می‌شود. این نوع آمفیزم همیشه با ایجاد اسکار (شبه آنچه از بیماری‌های التهابی بهبود یافته حاصل می‌شود) همراه است. این نوع، شایع‌ترین نوع آمفیزم است هر چند که از نظر بالینی بدون علامت است.

1- bullae



شکل ۸-۱۲. آمفیزم ریه. بزرگی شدید فضاهای هوایی، همراه با تخریب تیغه‌های آلئولی اما بدون فیبروز وجود دارد. به وجود پیگمان سیاه آنتراکوتیک توجه کنید.

شدیدتری را نسبت به قسمت‌های تحتانی ریه‌ها نشان می‌دهند. بررسی بافت‌شناسی، تخریب دیوارهای آلئولی بدون فیبروز که سبب ایجاد فضاهای هوایی بزرگ می‌شوند را آشکار می‌سازد (شکل ۸-۱۲). علاوه بر از دست‌رفتن آلئولی، تعداد مویرگ‌های آلئولی هم کاهش یافته است. برونشیول‌های انتهایی و تنفسی بعلت از بین رفتن تیغه‌هایی که به نگهداری این ساختمان‌ها در پارانشیم کمک می‌کنند ممکن است تغییر شکل دهند. با از بین رفتن بافت الاستیک در تیغه‌های آلئولی اطراف، کشش شعاعی اعمال شده بر روی مجاری هوایی کوچک کاهش می‌یابد. در نتیجه، این مجاری در حین بازدم تمایل به کلاپس پیدا می‌کنند که عامل مهم انسداد مزمن جریان هوا در آمفیزم شدید است. التهاب برونشیولی و فیبروز زیرمخاط، به طور ثابتی در بیماری پیشرفته حضور دارند.

خصوصیات بالینی

معمولاً اولین علامت تنگی نفس است، که به تدریج و بی سر و صدا شروع می‌شود ولی پیشرونده است. در بیمارانی که مبتلا به برونشیت مزمن یا برونشیت آسمی مزمن زمینه‌ای هستند، سرفه و خس خس ممکن است اولین شکایت باشند. کاهش وزن شایع است و ممکن است به قدری شدید باشد که وجود یک تومور بدخیم مخفی را مطرح نماید. تست‌های عملکرد ریوی کاهش FEV_1 با FVC طبیعی یا تقریباً طبیعی را نشان می‌دهند. بنابراین، نسبت FEV_1 به FVC کاهش پیدا می‌کند.

پس از سیگار کشیدن را کنترل می‌کنند. به طور مثال، ژن $TGF-\beta$ پلی‌مورفیسمی را نشان می‌دهد که استعداد به بروز COPD را به وسیله تنظیم پاسخ سلول‌های مزانشیمال به آسیب تحت نفوذ خود دارد. به عنوان نمونه، به همراه برخی پلی‌مورفیسم‌ها، پاسخ سلول مزانشیمال به سیگنال $TGF-\beta$ کاهش می‌یابد، که به نوبه خود باعث ترمیم ناکافی آسیب الاستین ناشی از توکسین‌های استنشاقی می‌گردد. نشان داده شده که متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMPs) - خصوصاً MMP-9 و MMP-12 - نیز نقشی پاتوژنیک در آمفیزم دارند، پلی‌مورفیسم‌های ژن MMP-9 و سطوح بالاتری از MMP-9 و هم MMP-12 در بعضی از بیماران آمفیزمی یافت شده است. علاوه بر این، موش‌هایی مبتلا به کمبود MMP-12 از آمفیزم ناشی از کشیدن سیگار در امان هستند. اگرچه باید مطالعات بیشتری صورت گیرد، درک فعلی پاتوژنز آمفیزم در شکل ۷-۱۲ خلاصه شده است.

واکنش متقابل پیچیده بین واسطه‌های التهابی، سیگنال‌دهی سلولی و فعال‌سازی نامتناسب ساز و کارهای ترمیمی ممکن است باعث بیماری‌های بسیار متفاوتی گردد: تخریب بافتی بدون فیبروز (آمفیزم) یا فیبروز بینابینی (بعداً توضیح داده می‌شود). داده‌های اخیر نشان می‌دهند که پاسخ سلول مزانشیمال ممکن است عاملی کلیدی در تعیین اینکه کدام یک از این دو فرآیند روی می‌دهند، باشد. در آمفیزم، نه تنها از بین رفتن سلول‌های اپی‌تلیال و اندوتلیال بلکه سلول‌های مزانشیمال هم وجود دارد، که باعث کمبود ماتریکس خارج سلولی می‌گردد که سلول‌های اپی‌تلیال با داربست‌سازی بر روی آن رشد می‌کنند. بنابراین، آمفیزم می‌تواند به عنوان نتیجه‌ای از ترمیم نارسایی زخم مطرح گردد. برعکس، بیماران دچار بیماری فیبروز دهنده ریه، پاسخ شدید میوفیبروبلاستی یا فیبروبلاستی به آسیب را دارند، که باعث فرایند اسکاری شدن بدون کنترل می‌گردد.

ریخت‌شناسی

تشخیص و طبقه‌بندی آمفیزم عمدتاً براساس نمای ظاهری ریه صورت می‌گیرد. آمفیزم تمام آسینی، زمانی که فرآیند پاتولوژیک آن کامل شده باشد، ریه‌های حجیم و رنگ‌پریده‌ای را به وجود می‌آورد، به طوری که پس از برداشتن دیواره قدامی قفسه سینه در اتوپسی، قلب را بطور کامل پوشانده‌اند. نمای ظاهری آمفیزم مرکز آسینی کمتر تأثیرگذار است. ریه‌ها نسبت به آمفیزم تمام آسینی صورتی‌تر و کم‌حجم‌ترند، مگر اینکه بیماری کاملاً پیشرفته باشد. بطور کلی، در آمفیزم مرکز آسینی دوسوم فوقانی ریه‌ها گرفتاری

• بیشتر بیماران مبتلا به آمفیزم، درجاتی از برونشیت مزمن همزمان را نشان می‌دهند. زیرا سیگار کشیدن یک عامل خطر زمینه‌ای برای هر دو آنها می‌باشد. بیماران مبتلا به آمفیزم خالص، pink puffers نامیده می‌شوند.

حالات وابسته به آمفیزم

چند وضعیت وجود دارند که فقط شباهت سطحی به آمفیزم دارند اما باز هم (به طور نامناسبی) به همین نام نامیده می‌شوند.

• آمفیزم جبرانی (compensatory) اصطلاحی است که در مورد اتساع جبرانی آلوئولها در پاسخ به از بین رفتن قسمت دیگری از پارانشیم ریه بکار می‌رود، نظیر آنچه که پس از خارج کردن جراحی لوب یا ریه درگیر در پارانشیم باقیمانده ریه صورت می‌گیرد.

• پرهوایی انسدادی (Obstructive Overinflation) اشاره به وضعیتی دارد که در آن ریه‌ها بعلت گیر افتادن هوا در داخلشان متسع شده‌اند. علت شایع آن انسداد ناکامل بوسیله یک تومور یا جسم خارجی می‌باشد. پرهوایی انسدادی، در صورتیکه قسمت مبتلا آنقدر متسع شود که بقیه ریه طبیعی را تحت فشار قرار دهد می‌تواند خطرناک و کشنده باشد.

• آمفیزم بولوس (Bullous) منحصراً مشخص کننده نوعی آمفیزم است که تاول‌ها و بول‌های بزرگ (فضاهای با قطر بیش از ۱cm در وضعیت متسع) زیر پرده جنب ایجاد می‌شوند (شکل ۹-۱۲). این تاول‌ها شکل موضعی یکی از چهار شکل آمفیزم بوده و اغلب در زیر پرده جنب اتفاق می‌افتند. گاهی اوقات ممکن است پاره شده و منجر به پنوموتوراکس گردند.

• آمفیزم مدیاستن (بینایی) وضعیتی است که در صورت ورود هوا به داخل استرومای بافت همبندی ریه، مدیاستن، و بافت زیرجلدی، روی می‌دهد. این حالت می‌تواند بطور خودبخودی با افزایش ناگهانی فشار داخل آلوئولی (مثلاً بعلت استفراغ یا سرفه شدید) که سبب پارگی و نفوذ هوا به داخل بافت بینایی می‌شود، بوجود آید. گاهی این حالت در کودکان مبتلا به سیاه سرفه ایجاد می‌گردد. احتمال بروز این وضعیت به ویژه در بیمارانی که انسداد برونشولی نسبی داشته و تهویه مکانیکی دارند یا افرادی که از یک آسیب نافذ رنج می‌برند (مثلاً دنده شکسته)، وجود دارد. زمانی که هوای بینایی به بافت زیرجلدی راه پیدا کند، بیمار ممکن است اصطلاحاً مثل یک بالون، با تورم شدید سر و گردن و

تظاهر کلاسیک در آمفیزم بدون جزء «برونشیتی» به صورت افراد با قفسه سینه بشکه‌ای^(۱) همراه با تنگی نفس و بازدم شدیداً طولانی است که میل به وضعیت نشسته و خم شده به جلو دارند و سعی می‌کنند با هر تلاش بازدمی، هوا را با فشار از ریه‌ها خارج کنند. در این بیماران، بزرگی فضاهای هوایی شدید بوده و ظرفیت انتشار کم است. تنگی نفس و هیپرونیتراسیون بارز است، بنابراین تا مراحل انتهایی بیماری تبادل گازها کافی بوده و مقادیر گازهای خونی نسبتاً طبیعی هستند. بعلت بارز بودن تنگی نفس و اکسیژناسیون کافی هموگلوبین، گاهی این بیماران «pink puffers» نامیده می‌شوند.

در انتهای دیگر طیف تظاهر بالینی آمفیزم بیماری قرار دارد که مبتلا به برونشیت مزمن شدید نیز است و سابقه عفونت‌های راجعه همراه با خلط چرکی دارد. دیسپنه، معمولاً کمتر غالب است، و کاهش تحریک تنفسی وجود دارد، بنابراین بیمار دی‌اکسید کربن را نگه می‌دارد، هایپوکسیک می‌شود، و اغلب سیانوتیک است. به دلایلی که کاملاً شناخته نشده‌اند، چنین بیمارانی معمولاً چاق هستند بنابراین به عنوان blue bloaters معرفی می‌شدند. این بیماران معمولاً بعد از بروز نارسایی احتقانی قلب (قلب - ریوی، فصل ۱۰) و ادم همراه آن به پزشک مراجعه می‌کنند.

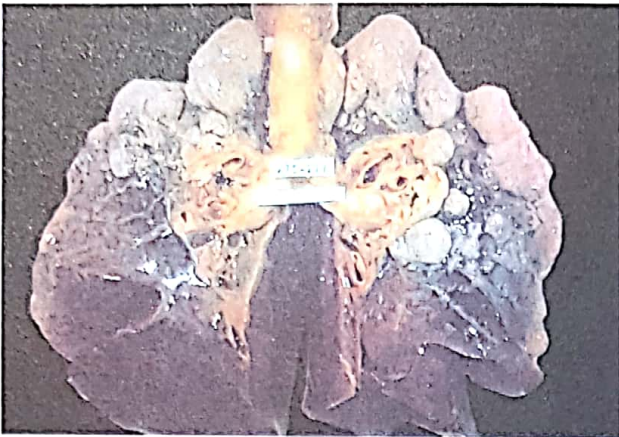
هر چند، اکثر بیماران مبتلا به آمفیزم و COPD در جایی بین این دو سر کلاسیک طیف قرار می‌گیرند. در تمام بیماران، به تدریج افزایش ثانویه فشارخون ریوی ایجاد می‌شود، که ناشی از (۱) اسپاسم عروق ریوی در اثر هیپوکسی و (۲) کاهش مساحت مویرگ‌های ریوی ناشی از تخریب آلوئولی می‌باشد. در آمفیزم مرگ معمولاً در اثر نارسایی تنفسی همراه با اسیدوز تنفسی، هیپوکسی، و کوما یا نارسایی قلب راست (قلب ریوی) ایجاد می‌شود.

خلاصه

آمفیزم

- آمفیزم یک بیماری انسدادی مزمن راه‌های هوایی است که با بزرگ شدن دائمی فضاهای هوایی در قسمت دیستال برونشول انتهایی مشخص می‌شود.
- انواع آمفیزم عبارتند از مرکز آسینی (شایع‌ترین، مرتبط با سیگار)، تمام آسینی (در کمبود α_1 - آنتی‌تریپسین دیده می‌شود)، دیستال آسینی و نامنظم.
- سیگار کشیدن و آلاینده‌های استنشاقی باعث تجمع پیشرونده سلول‌های التهابی - آزادسازی الاستازها و اکسیدان‌ها، می‌شوند که باعث تخریب دیواره‌های آلوئولی بدون پاسخ کافی ترمیم مزانشیمال می‌گردد.

1- barrel-chest



شکل ۹-۱۲. آمفیژم حبابی (bollous) با حبابهای بزرگ قله‌ای و زیرجنبی

(۲) آمفیژم همزمان می‌باشد. به طور کلی، در عین اینکه بیماری مجاری هوایی کوچک (برونشیولیت مزمن هم نامیده می‌شود) جزء مهمی از انسداد زودرس و نسبتاً خفیف جریان هوا می‌باشد، برونشیت مزمن همراه با انسداد شدید جریان هوا، تقریباً همیشه به وسیله آمفیژم عارضه‌دار شده است. چنین فرض می‌شود که بسیاری از اثرات محرک‌های محیطی بر پوشش تنفسی (مثل افزایش ترشح موکوس) با واسطه ترشح موضعی سایتوکاین‌های سلول T مثل IL-13 انجام می‌شود. رونویسی از ژن موسین MUC5AC در پوشش برونشی و تولید الاستاز نوتروفیلی در اثر تماس با دود سیگار افزایش پیدا می‌کند. عفونت میکروبی معمولاً وجود دارد ولی نقش آن ثانویه است و عمدتاً باعث تداوم التهاب و تشدید علایم می‌گردد.

ریخت‌شناسی

همان طور که در ظاهر نمونه‌ها دیده می‌شود، مخاط پوشاننده مجاری هوایی بزرگتر معمولاً در اثر مایع خیز، متورم و محتقن است و معمولاً به وسیله لایه‌ای از ترشحات موسینی یا موکوسی - چرکی پوشیده شده است. برونش‌های کوچکتر و برونشیول‌ها هم ممکن است از ترشحات مشابهی پر شده باشند. در بررسی بافت‌شناسی، ویژگی تشخیصی برونشیت مزمن در تراشه و برونش‌های بزرگتر عبارتست از بزرگی غدد مترشحه موکوس (شکل ۱۰-۱۲). تعیین شدت این افزایش اندازه با اندازه‌گیری نسبت ضخامت لایه غدد زیرمخاطی به ضخامت دیواره برونش

کریپتاسیون کراکل دار^(۱) بر روی قفسه سینه، باد شود. در اکثر موارد پس از بستن محل ورود هوا، هوا بطور خودبخود جذب می‌شود.

برونشیت مزمن

برونشیت مزمن در بین مصرف‌کنندگان سیگار و شهروندان شهرهای آلوده به مه دود شایع است؛ برخی مطالعات انجام‌شده نشان داده‌اند که ۲۰ تا ۲۵ درصد مردان گروه سنی ۴۰ تا ۶۵ ساله به این بیماری مبتلا هستند. تشخیص برونشیت مزمن براساس یافته‌های بالینی صورت می‌گیرد، و تعریف آن عبارتست از وجود سرفه خلط‌دار پایدار به مدت حداقل سه ماه پشت سر هم در حداقل دو سال متوالی.

در مراحل اولیه بیماری، سرفه خلط‌دار، خلط موکوئید تولید می‌کند، اما جریان هوا مسدود نمی‌شود. بعضی از بیماران دچار برونشیت مزمن، ممکن است مجاری هوایی با افزایش پاسخ‌دهی به همراه برونکواسپاسم متناوب و ویز را نشان دهند. زیرمجموعه‌ای از بیماران برونشیتی، مخصوصاً سیگاری‌های قهار دچار انسداد مزمن راه خروجی هوایی معمولاً همراه با آمفیژم می‌شوند.

پاتوژنز

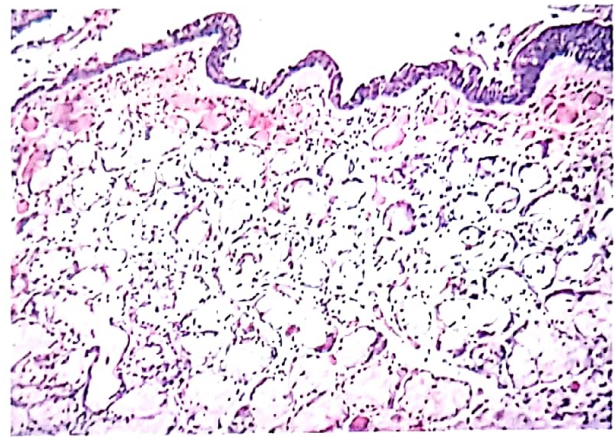
ویژگی مشخصه برونشیت مزمن ترشح بیش از حد موکوس است، که از مجاری هوایی بزرگ شروع می‌شود. اگرچه مهمترین عامل بوجود آورنده منفرد آن استعمال سیگار است، سایر آلوده‌کننده‌های هوا، مثل دی‌اکسید سولفور و دی‌اکسید نیتروژن، هم ممکن است دخیل باشند. این عوامل محرک محیطی، سبب القای هیپرتروفی غدد موکوسی در تراشه و برونش‌های اصلی شده، و منجر به افزایش سلولهای گابلت مترشحه موکوس در پوشش سطحی برونش‌های کوچکتر و برونشیول‌ها می‌شوند. به علاوه، این محرک‌ها باعث ایجاد التهاب و ارتشاح لنفوسیت‌های CD8+، ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها می‌شوند. در برونشیت مزمن، برخلاف آسم، اتوزینوفیل‌ها وجود ندارند. با وجودی که ویژگی‌ها مشخص کننده برونشیت مزمن (افزایش ترشح موکوس) بیشتر منعکس کننده گرفتاری برونش‌های بزرگ است، اساس ریخت‌شناسی انسداد جریان هوا در برونشیت مزمن، محیطی‌تر است و ناشی از (۱) بیماری مجاری هوایی کوچک، ناشی از متابلازی سلول‌های گابلت همراه با قرارگرفتن توپی‌های موکوسی در مجرای برونشیول‌ها، التهاب و فیبروز دیواره برونشیول‌ها و

1- Crackling crepitation

خلاصه

برونشیت مزمن

- برونشیت مزمن با سرفه خلطدار مداوم به مدت حداقل سه ماه متوالی در دو سال پشت سرهم تعریف می‌شود.
- سیگار کشیدن مهم‌ترین عامل خطر زمینه‌ساز بوده، آلوده کننده‌های هوا نیز مؤثر هستند.
- جزء انسدادی مزمن بیشتر ناشی از بیماری مجاری هوایی کوچک (برونشیولیت مزمن) و آمفیزم همزمان می‌باشد.
- بررسی بافت شناختی، بزرگ شدن غدد مترشحهٔ موکوس، متاپلازی سلول‌های گابلت و فیبروز دیوارهٔ برونشیول‌ها را نشان می‌دهد.



شکل ۱۰-۱۲. برونشیت مزمن. مجرای برونش در بالا قرار گرفته است. به ضخیم شدن شدید لایهٔ غدد موکوسی (تقریباً دو برابر طبیعی) و متاپلازی سنگفرشی بافت پوششی ریه توجه کنید.

آسم

آسم یک بیماری التهابی مزمن مجاری هوایی است که با حملات راجعهٔ خس‌خس، تنگی نفس، فشار روی قفسه سینه و سرفه مخصوصاً شب‌ها یا اوایل صبح مشخص می‌شود. شاه‌علامت‌های بیماری، انسداد برگشت‌پذیر و متناوب راه‌های هوایی، التهاب مزمن برونش‌ها همراه با ائوزینوفیل‌ها، هیپرتروفی و واکنش‌پذیری بیش از حد عضلات صاف برونش‌ها، و افزایش ترشح موکوس می‌باشند. بعضی از تحریکاتی که حملات را در بیماران برمی‌انگیزند، ممکن است در افراد دارای راه‌های هوایی طبیعی بدون اثر و یا با تأثیر اندک همراه باشند. سلول‌های زیادی در پاسخ التهابی نقش بازی می‌کنند، که به طور اختصاصی شامل ائوزینوفیل‌ها، ماست‌سل‌ها، ماکروفاژها، لنفوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها، و سلول‌های پوششی هستند. قابل توجه آنکه افزایش قابل ملاحظه‌ای در شیوع آسم در جهان غرب طی ۴ دهه گذشته به وجود آمده است. این مشاهدهٔ اپیدمیولوژیک، باعث مطرح شدن فرضیهٔ بهداشتی "hygiene hypothesis" شده است که براساس آن ریشه‌کنی عفونت‌ها ممکن است هومئوستاز ایمنی را تغییر داده و آلرژی و سایر پاسخ‌های ایمنی مضر را ترویج دهد. آسم، ممکن است به آتوپیک (با شواهد حساس شدن نسبت به آلرژن، اغلب در بیماری که تاریخچه‌ای از رینیت آلرژیک و اگزما دارد) و غیرآتوپیک طبقه‌بندی شود. در هر دو نوع، حملات برونکواسپاسم می‌توانند توسط سازوکارهایی مختلف برانگیخته شوند، مانند: عفونت‌های تنفسی (خصوصاً ویروسی)، تماس محیطی با محرک‌ها (مثلاً دود سیگار، بخارات)، هوای سرد، استرس، و ورزش. شواهد جدیدی دال بر طرح‌های متفاوت التهاب وجود دارد، التهاب ائوزینوفیلی،

صورت می‌گیرد (اندکس رید [Reid index] مقدار طبیعی آن ۰/۴ می‌باشد). سلول‌های آماسی، عمدتاً تک‌هسته‌ای ولی گاهی مخلوط با نوتروفیل‌ها، بطور شایعی با شدت متغیر در مخاط برونش وجود دارند. برونشیولیت مزمن نیز وجود دارد که (بیماری مجاری هوایی کوچک) با متاپلازی سلول‌های گابلت، وجود توپی‌های موکوسی و التهاب و فیبروز مشخص می‌شود. در موارد بسیار شدید، مجرا به طور کامل در نتیجه فیبروز محو می‌شود (bronchiolitis obliterans). فیبروز زیرمخاط باعث تنگی مجرا و انسداد مجاری هوایی می‌شود. تغییرات آمفیزمی همزمان اغلب وجود دارند.

تظاهرات بالینی

در بیماران مبتلا به برونشیت مزمن، سرفه شدید همراه با تولید خلط ممکن است مدت‌های مدیدی بدون اختلال عملکرد تهویه‌ای وجود داشته باشد. به هر حال، همان طور که پیش از این هم اشاره گردید، برخی بیماران ممکن است به COPD شدید همراه با انسداد جریان خروجی هوا مبتلا شوند. این سندرم بالینی با هیپرکاپنی، هیپوکسمی، و (در موارد شدید) سیانوز (وجه تسمیه لغت *blue bloaters*) همراه است. افتراق این شکل از COPD از آنچه در اثر آمفیزم بوجود می‌آید، در موارد کلاسیک امکانپذیر است، اما، بسیاری از بیماران به هر دو بیماری مبتلا می‌باشند. با پیشرفت بیماری، برونشیت مزمن دچار عوارض افزایش فشار خون ریوی و نارسایی قلبی (فصل ۱۰) می‌گردد. همیشه خطر عفونت‌های راجعه و نارسایی تنفسی وجود دارد.

پلی مورفیسیم‌ها وجود دارد که پاسخ ایمنی و بازآرایی بافتی را متأثر می‌سازد. یکی از جایگاه‌های مستعدکننده بر روی بازوی بلند کروموزوم ۵ (5q) قرار دارد، جایی که ژن‌های متفاوتی در تنظیم تولید IgE و رشد ماست سل و ائوزینوفیل و نقشه تمایز دخالت دارند. ژن‌های این منطقه، شامل IL-13 (پلی مورفیسیم ژنتیکی که با استعداد برای ایجاد آسم آتوپیک مرتبط است)، CD14 (پلی مورفیسیم تک‌نوکلئوتیدی که با آسم شغلی ارتباط دارد)، آل‌های HLA کلاس ۲ (تمایل به تولید آنتی‌بادی‌های IgE) ژن گیرنده آدرنرژیک β_2 و ژن گیرنده IL-4 (آتوپیک، سطح تام سرمی IgE، و آسم) می‌باشند. منطقه مهم دیگری بر روی 20q قرار دارد، جایی که ADAM-33 که تکثیر عضله صاف برونش و فیبروبلاست‌ها را تنظیم می‌کند، جای گرفته است؛ این منطقه، بازآرایی راه هوایی را کنترل می‌کند. نشان داده شده است که افزایش تنظیمی آنزیم‌های کیتیناز متنوع در التهاب TH_2 و شدت آسم، مهم می‌باشد؛ سطوح بالای سرمی YKL-40 (یک عضو از خانواده کیتیناز فاقد فعالیت آنزیمی)، با شدت آسم ارتباط دارد.

انواع آسم

آسم آتوپیک

شایع‌ترین نوع آسم است و معمولاً در دوران کودکی آغاز می‌گردد و مثالی کلاسیک از واکنش افزایش حساسیت نوع یک با واسطه IgE است (فصل ۴). وجود سابقه خانوادگی مثبت از نظر آتوپیک و یا آسم، معمول است و حملات آسم اغلب به دنبال رینیت آلرژیک، کهیر یا اگزما ایجاد می‌گردند. این بیماری به وسیله آنتی‌ژن‌های محیطی از قبیل گرد و غبار، گرده گیاهان، پشم و موی حیوانات و غذاها تحریک می‌شود. عفونت‌ها نیز می‌توانند آسم آتوپیک را برانگیزند. تست پوستی با آنتی‌ژن متهم منجر به واکنش کهیری (wheal and flare) فوری می‌گردد. آسم آتوپیک، همچنین می‌تواند براساس تست‌های سرمی جذب رادیوآلرژن^(۲) (RASTs) تشخیص داده شود، که این تست‌ها وجود IgE اختصاصی را برای پانلی از آلرژن‌ها شناسایی می‌کنند.

آسم غیرآتوپیک

بیماران دارای اشکال غیرآتوپیک آسم، شواهدی دال بر حساس شدن آلرژنی ندارند، و نتایج تست پوستی در آنها معمولاً منفی است. تاریخچه فامیلی مثبت آسم، کمتر شایع می‌باشد. عفونت‌های ویروسی دستگاه تنفسی (مثلاً: رینوویروس‌ها

نوترووفیلی، مخلوط، و کم گرانولوسیت. این زیرگروه‌ها، در ایتولوژی، ایمونوپاتولوژی، و پاسخ به درمان ممکن است متفاوت باشند. آسم، همچنین ممکن است براساس عوامل یا رویدادهایی که انقباض برونشی را برمی‌انگیزند طبقه‌بندی شود.

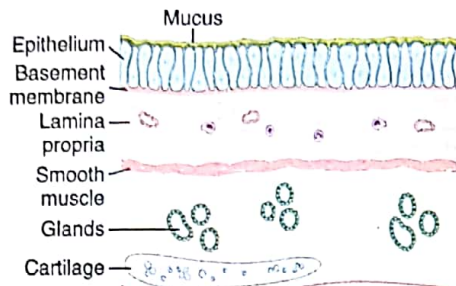
پاتوژنز

علل اصلی آسم عبارتند از استعداد ژنتیکی به افزایش حساسیت نوع I (آتوپیک)، التهاب حاد و مزمن راه‌های هوایی و افزایش پاسخ‌دهی برونش‌ها به انواع محرک‌ها. در جریان التهاب، بسیاری از سلول‌ها و واسطه‌های التهابی دخیل هستند ولی نقش سلول T کمک‌کننده نوع ۲ (TH_2) در روند بیماری‌زایی آسم حیاتی است. شکل کلاسیک (آتوپیک) آسم با واکنش بیش از حد TH_2 به آنتی‌ژن‌های محیطی همراه است. سایتوکاین‌های تولید شده توسط سلول‌های TH_2 مسؤول اکثر نماهای بالینی آسم هستند، IL-4 باعث تحریک تولید IgE می‌گردد، IL-5 ائوزینوفیل‌ها را فعال می‌کند و IL-13 منجر به تحریک تولید موکوس می‌گردد و همچنین تولید IgE توسط سلول‌های B را افزایش می‌دهد. IgE، ماست سل‌های زیرمخاطی را می‌پوشاند، که در مواجهه با آلرژن، محتویات گرانولی را آزاد می‌سازند. این مسأله، دو موج واکنش را القاء می‌سازد: فاز اولیه (فوری) و فاز تأخیری (شکل ۱۱-۱۲). واکنش اولیه با غلبه انقباض برونش، افزایش تولید موکوس و گشادی متنوع عروقی همراه است. انقباض برونش، با تحریک مستقیم گیرنده‌های زیر اپی‌تلیومی واگ برانگیخته می‌شود. واکنش فاز تأخیری شامل التهاب به همراه فعال‌سازی ائوزینوفیل‌ها، نوترووفیل‌ها، و سلول‌های T می‌باشد. به علاوه، سلول‌های پوششی فعال شده، سایتوکاین‌هایی را تولید می‌کنند که فراخوانی سلول‌های TH_2 و ائوزینوفیل‌ها (شامل ائوتاکسین که یک جاذب شیمیایی و فعال‌کننده نیرومند ائوزینوفیل‌ها می‌باشد) و نیز سایر لکوسیت‌ها را تقویت کرده و منجر به تشدید واکنش التهابی می‌گردند. حملات مکرر التهاب، باعث تغییرات ساختمانی دیواره برونش‌ها می‌شود که مجموعاً شکل‌گیری مجدد راه‌های هوایی^(۱) خوانده می‌شود. این تغییرات عبارتند از هیپرتروفی عضلات صاف برونش‌ها و غدد موکوسی، افزایش عروق و رسوب کلاژن زیر اپی‌تلیوم که ممکن است چندین سال قبل از شروع علائم، اتفاق بیفتد. آسم، یک اختلال پیچیده ژنتیکی است که در آن ژن‌های متعدد مستعدکننده‌ای با عوامل محیطی واکنش متقابل انجام می‌دهند تا واکنش پاتولوژیک را آغاز کنند. گوناگونی قابل ملاحظه‌ای در بیان این ژن‌ها و در ترکیب انواع

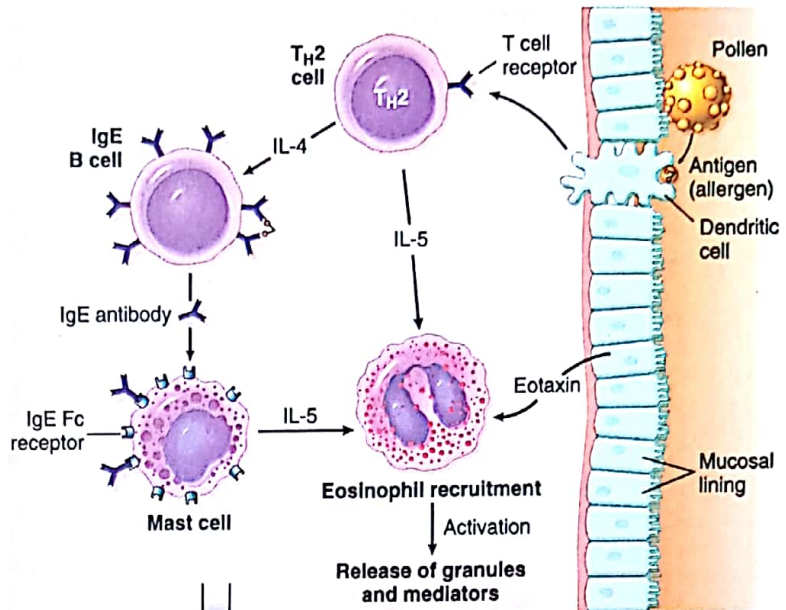
1- airway remodeling

2- Radioallergosorbent tests

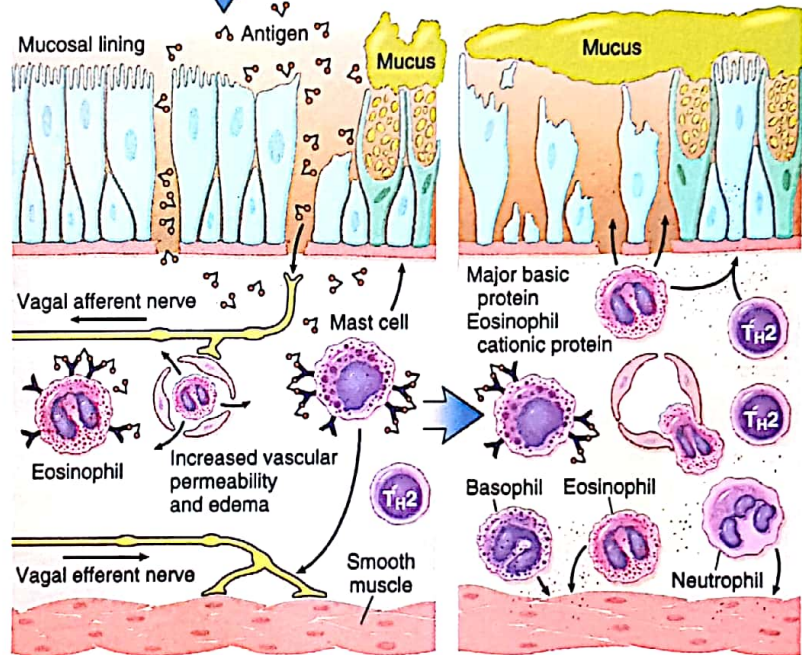
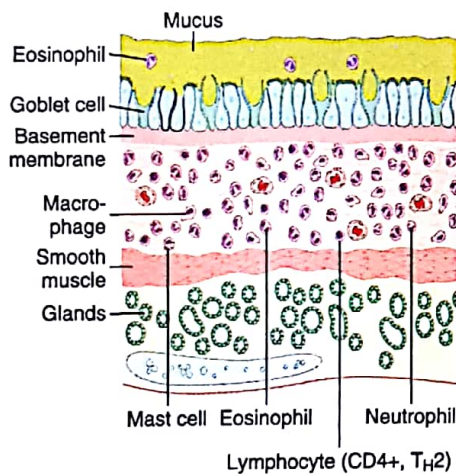
A. NORMAL AIRWAY



C. TRIGGERING OF ASTHMA



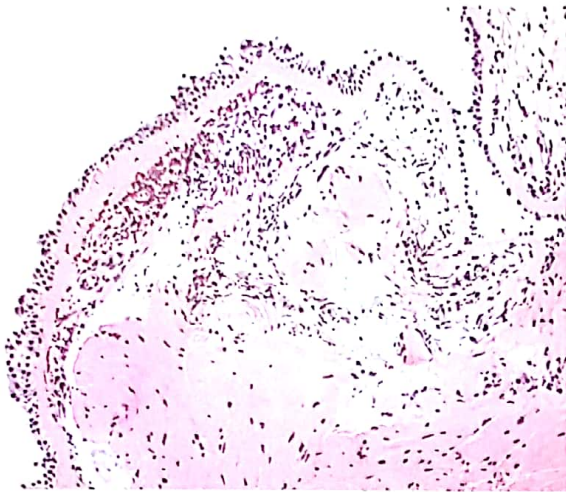
B. AIRWAY IN ASTHMA



D. IMMEDIATE PHASE (MINUTES)

E. LATE PHASE (HOURS)

شکل ۱۱-۱۲. A و B. مقایسه یک برونش طبیعی با آنچه در بیمار دچار آسم وجود دارد. به تجمع موکوس در مجرای برونش که ناشی از افزایش تعداد سلول‌های گابلت ترشح کننده موکوس در مخاط و هایپر تروفی غدد زیر مخاط می باشد، توجه کنید. به علاوه، التهاب مزمن شدیدی به واسطه بسیج ائوزینوفیل‌ها، ماکروفاژها، و سایر سلول‌های التهابی وجود دارد. غشاء پایه زیر پوشش مخاطی ضخیم شده است، و سلول‌های عضله صاف هایپر تروفی و هایپر پلازی را نشان می دهند. C. آلرژن (آنتی ژن) استنشاق شده پاسخی با غلبه T_H2 برمی انگیزد که منجر به تولید IgE و فراخوانی ائوزینوفیل‌ها می گردد (آماده سازی یا حساس شدن). D. در طی مواجهه بعدی با آنتی ژن (Ag)، واکنش فوری با اتصال متقاطع IgE های متصل به گیرنده IgE ماست سل‌های راه‌های هوایی (که به وسیله آنتی ژن القا می شود)، آغاز می شود. این سلول‌ها واسطه‌هایی که از قبل تولید شده را آزاد می کنند. در مجموع، این واسطه‌ها (چه به طور مستقیم و چه از طریق رفلکس‌های عصبی) باعث القاء برونکواسپاسم، افزایش نفوذ پذیری عروق و تولید موکوس شده و باعث فراخوانی سلول‌های بیشتر ترشح کننده واسطه‌ها از خون می گردد. E. پیام‌های لکوسیت‌های بسیج شده (نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها و لنفوسیت‌ها، و مونوسیت‌ها) باعث آغاز فاز دیررس آسم و دور جدیدی از ترشح واسطه‌ها از لکوسیت‌ها، اندوتلیوم و سلول‌های پوششی می گردد. عوامل آزاد شده به خصوص از ائوزینوفیل‌ها (مثل پروتئین بازی اصلی، پروتئین کاتیونی ائوزینوفیلی) باعث آسیب پوششی می گردند. IgE، ایمونوگلوبولین E.



شکل ۱۲-۱۲. نمونه بیوپسی برونش از یک بیماری آسمی، فیبروز زیر غشاء پایه، التهاب ائوزینوفیلی، و هایپرپلازی عضله صاف را نشان می‌دهد.

از کریستالوئیدهای تشکیل یافته از پروتئین‌های ائوزینوفیل‌ها نیز وجود دارند. سایر تغییرات مورفولوژیک مشخصه آسم در مجموع "شکل‌گیری مجدد راه‌های هوایی" نامیده شده و عبارتند از (شکل B، ۱۱-۱۲):

- افزایش ضخامت دیواره مجاری هوایی
- فیبروز زیر غشاء پایه (شکل ۱۲-۱۲)
- افزایش عروق در زیر مخاط
- افزایش در اندازه غدد زیرمخاطی و متاپلازی سلول‌های اپیتلیوم مجاری هوایی
- هایپرترافی و/یا هایپرپلازی عضله برونش (این مسأله، پایه‌ای است برای درمان جدید ترموپلاستی برونش، که شامل رساندن کنترل شده انرژی گرمایی در طول برونکوسکپی می‌باشد؛ این کار توده عضلات صاف را کاهش می‌دهد که به نوبه خود افزایش پاسخ‌دهی مجاری هوایی کاهش می‌یابد).

تظاهرات بالینی

حمله آسم با تنگی نفس شدید همراه با خس خس مشخص می‌شود. به طوری که، بیشترین مشکل در بازدم وجود دارد. قربانی، هوا را به زحمت وارد ریه می‌کند و سپس نمی‌تواند آن را خارج کند، به طوری که پرهوایی پیشرونده‌ای در ریه‌ها بوجود می‌آید و هوا در دیستال برونش‌ها که منقبض و پر از موکوس و بقایای سلولی هستند گیر می‌افتد. در موارد معمولی، حملات از

ویروس پارانفولانزا و استنشاق آلوده‌کننده‌های هوا (نظیر دی‌اکسید سولفور، اُزن (Ozone)، و دی‌اکسید نیتروژن مقصر شناخته شده‌اند. به نظر می‌رسد که التهاب القاء شده توسط ویروس در مخاط مجاری تنفسی، آستانه گیرنده‌های واگ زیر اپیتلیومی به مواد محرک را پایین می‌آورد. اگرچه این ارتباطات به خوبی شناخته نشده‌اند اما واسطه‌های التهابی سلولی و هومورال نهایی انسداد راه‌های هوایی (مثل ائوزینوفیل‌ها) در هر دو نوع آتوپیک و غیرآتوپیک آسم مشترک بوده و از این رو به صورت مشابه درمان می‌شوند.

آسم دارویی

چندین عامل فارماکولوژیک باعث تحریک آسم می‌گردند و آسپرین، برجسته‌ترین مثال است. بیماران حساس به آسپرین، رینیت راجعه، پولپ‌های بینی، کهیر و برونکواسپاسم دارند. ساز و کار دقیق آن ناشناخته است ولی این چنین به نظر می‌رسد که آسپرین مسیر سیکلواکسیژناز متابولیسم اسید آراشیدونیک را مهار کرده ولی اثری روی مسیر لیپواکسیژناز ندارد، بنابراین باعث جابجایی تعادل تولید به نفع لکوترین‌های منقبض‌کننده برونش می‌گردد.

آسم شغلی

این نوع آسم توسط بخارات (اپوکسی‌رزین‌ها، پلاستیک‌ها)، غبارات ارگانیک و شیمیایی (چوب، کتان، پلاتین)، گازها (تولوئن) و سایر مواد شیمیایی ایجاد می‌گردد. حملات آسم معمولاً به دنبال مواجهه مکرر با آنتی‌ژن (آنتی‌ژن‌های) تحریک‌کننده ایجاد می‌شود.

ریخت‌شناسی

تغییرات ریخت‌شناسی آسم براساس مطالعه بیمارانی که در اثرات حملات شدید و طولانی آسم (status asthmaticus) مرده‌اند و مطالعه نمونه‌های بیوپسی مخاطی بیمارانی که در معرض آنتی‌ژن بوده‌اند توصیف شده‌اند. در ظاهر نمونه‌های به دست آمده از موارد منجر به فوت، ریه‌ها بعلت پرهوایی بیش از حد متسع گشته‌اند (overdistended)، و ممکن است مناطق کوچکی از اتسکنازی هم وجود داشته باشد. مشخص‌ترین یافته ماکروسکوپ، بسته شدن برونش‌ها و برونشیول‌ها توسط توپی‌های غلیظ و چسبنده موکوسی می‌باشد. در بررسی بافت‌شناسی، توپی‌های موکوسی حاوی دوایری از اپی‌تلیوم کنده شده (اسپیرال‌های کورشن)^(۱) هستند. تعداد زیادی ائوزینوفیل و کریستال‌های شارکو - لیدن (تجمعاتی

1- Curschmann spirals

عواملی که مستعدکننده برونشکتازی هستند عبارتند از :

- انسداد برونش علل شایع آن تومورها، اجسام خارجی، و گاهی متراکم شدن موکوس می‌باشند. در این شرایط، برونشکتازی محدود به سگمان مسدود ریه است. برونشکتازی همچنین می‌تواند عارضه‌ای از آسم آتوپیک و برونشیت مزمن باشد.
- شرایط مادرزادی یا ارثی. به عنوان مثال:
 - در فیروز کیستیک، برونشکتازی شدید منتشر در اثر انسداد ناشی از ترشح موکوس چسبناک و غیرطبیعی وجود دارد. بنابراین درخت برونشی را برای عفونت‌ها مستعد می‌سازد. این حالت یک عارضه مهم و جدی می‌باشد (فصل ۶).
 - در حالات نقص ایمنی، خصوصاً کمبودهای ایمونوگلوبولین، به علت افزایش استعداد به عفونت‌های باکتریایی مکرر، برونشکتازی لوکالیزه یا منتشر وجود دارد.
 - سندرم کارتاژنر، یک بیماری اتوزوم مغلوب نادر است که بطور شایعی با برونشکتازی، و با نازایی در مردان همراه است. در این شرایط، اختلالات ساختمانی مژکها، توانایی پاک‌کنندگی مخاطی - مژکی در مجاری هوایی را مختل کرده، منجر به عفونت‌های پایدار، و کاهش حرکت اسپرماتوزوآ می‌گردند.
- پنومونی نکروزان، یا چرکی، بویژه در اثر ارگاناسم‌های بیماری‌زایی مثل استافیلوکوک اورئوس یا گونه‌های کلبسیلا، ممکن است بیماران درگیر را برای بروز برونشکتازی مستعد کنند. برونشکتازی پس از عفونت سلی در مناطق اندمیک هنوز هم از علل مهم بیماری و ناتوانی می‌باشد.

پاتوژنز

در پاتوژنز برونشکتازی دو فرایند مهم و مرتبط باهم نقش دارند: (۱) انسداد و (۲) عفونت مزمن پایدار. هر کدام ممکن است اول وجود داشته باشد. انسداد، سازوکارهای پاک‌کنندگی طبیعی را از کار می‌اندازد، بنابراین بزودی عفونت ثانویه سوار می‌شود. برعکس، عفونت مزمن با گذشت زمان سبب آسیب دیواره راه هوایی شده، منجر به ضعیف شدن و اتساع آن می‌شود. بعنوان مثال، انسداد ناشی از سرطان اولیه ریه یا یک جسم خارجی، پاک شدن ترشحات را مختل می‌کند، و یک زمینه مناسب را برای سوار شدن عفونت

یک تا چندین ساعت طول کشیده و سپس به‌طور خودبخودی یا با درمان، معمولاً با متسع‌کننده‌های برونش و کورتیکواستروئیدها فروکش می‌کنند. مشخصاً در فواصل بین حملات اشکال تنفسی آشکار وجود ندارد، ولی نقص‌های مداوم و خفیفی وجود دارد که با اسپرومتری قابل تشخیص هستند. گاهی، حمله شدیدی بوجود می‌آید که به درمان پاسخ نمی‌دهد و روزها و حتی هفته‌ها طول می‌کشد (آسم پایدار^(۱)). اگرچه در اکثر موارد، این وضعیت بیشتر ناتوان‌کننده است تا کشنده، ولی هیپرکاپنی، اسیدوز و هیپوکسی شدید ناشی از آن ممکن است کشنده باشند.

خلاصه

آسم

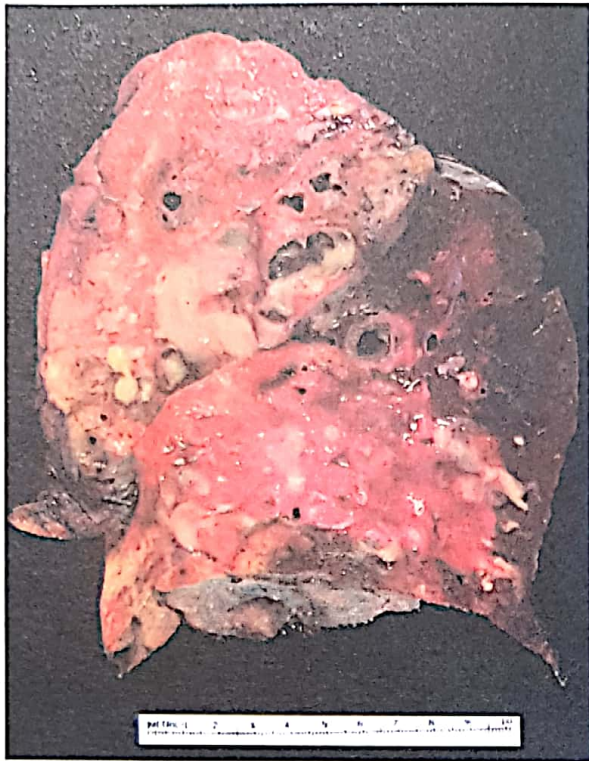
- آسم با انقباض برگشت‌پذیر برونش ناشی از افزایش پاسخ‌دهی راه‌های هوایی به محرک‌های مختلف مشخص می‌شود.
- آسم آتوپیک با واسطه واکنش‌های ایمونولوژیک با واسطه IgE و TH2 به آلرژن‌های محیطی ایجاد شده و با واکنش‌های فاز حاد (فوری) و تأخیری مشخص می‌گردد. سایتوکاین‌های TH2 (IL-4, IL-5, IL-13) واسطه‌های مهمی هستند.
- محرک‌های آسم غیرآتوپیک کمتر شناخته شده‌اند ولی شامل عفونت‌های ویروسی و آلوده‌کننده‌های استنشاقی هوا هستند که همچنین می‌توانند آسم آتوپیک را برانگیزند.
- اتوزینوفیل‌ها سلول‌های التهابی کلیدی تقریباً در تمام انواع آسم می‌باشند. محصولات اتوزینوفیل‌ها از قبیل پروتئین بازی اصلی^(۲) مسئول آسیب راه‌های هوایی می‌باشند.
- شکل‌گیری مجدد راه‌های هوایی (افزایش ضخامت زیر غشاء پایه و هیپرتروفی غدد برونشی و عضلات صاف) جزئی غیرقابل برگشت را به بیماری انسدادی می‌افزاید.

برونشکتازی

برونشکتازی به اتساع دائمی برونش‌ها و برونشیول‌ها در اثر تخریب عضله و بافت پشتیبانی‌کننده الاستیک گفته می‌شود که، یا بوسیله عفونت‌های نکروزان مزمن بوجود می‌آید یا با آنها همراه می‌باشد. این یک بیماری اولیه نیست بلکه بیشتر ثانویه به عفونت‌ها یا انسداد پایدار ناشی از عوامل مختلف می‌باشد. زمانی که برونشکتازی بوجود آمد، بوسیله مجموعه علائمی که مهمترین آنها سرفه همراه با دفع مقدار زیادی خلط چرکی است مشخص می‌گردد. تشخیص براساس سابقه متناسب همراه با مشاهده رادیوگرافیک اتساع برونشی داده می‌شود. شایعترین

1- Status Asthmaticus

2- major basic protein



شکل ۱۲-۱۳. برونشکتازی در یک بیمار دچار فیروز سیستیک که تحت عمل برداشتن ریه برای پیوند قرار گرفته است. برش سطحی ریه، برونش‌های به شدت دیلاته‌شده از موکوس چرکی را نشان می‌دهد، که گسترش آنها تا مناطق زیر پلور دیده می‌شود.

رگ‌های خون باشد یا هموپتزی آشکار ایجاد شود. علائم معمولاً دوره‌ای بوده و با عفونتهای دستگاه تنفسی فوقانی یا ورود عوامل بیماری‌زای جدید تشدید می‌شوند. ممکن است کلاپس انگشتان بوجود آید. در برونشکتازی‌های شدید و منتشر، اختلال انسدادی تهویه‌ای قابل توجهی، همراه با هیپوکسمی، هیپرکپنی، افزایش فشار خون ریوی، و (بندرت) کورپولمونال معمول است. آبسه‌های متاستاتیک مغزی و آمیلوئیدوز واکنشی (فصل ۴) از سایر عوارض غیرشایع برونشکتازی هستند.

بیماری‌های مزمن بینابینی (تحدیدی، ارتشاحی) ریوی

بیماری‌های مزمن بینابینی گروه ناهمگونی از اختلالاتی هستند که به صورت غالب با درگیری دوطرفه و اغلب تکه‌تکه و معمولاً مزمن بافت همبند ریوی، مخصوصاً بافت بینابینی محیطی‌تر و ظریف‌تر دیواره‌ی آلوئول‌ها مشخص می‌شوند. بافت بینابینی ریه از غشاء پایه‌ی سلول‌های اندوتلیال و اپیتلیال (که در نازک‌ترین قسمت‌ها به هم جوش خورده‌اند)، الیاف کلاژن، بافت ارتجاعی،

فراهم می‌کند. آسیب التهابی دیواره‌ی برونش و تجمع اگزودای ناشی از آن مجاری هوایی را باز هم بیشتر متسع کرده، و اتساع غیرقابل برگشت بوجود می‌آورد. برعکس، یک التهاب نکروزان پایدار در برونش‌ها یا برونشیول‌ها می‌تواند ترشحات مسدودکننده، التهاب تمام جدار (با فیروز دور برونشی و کشش روی دیواره) و نهایتاً قطاری از حوادثی که قبلاً شرح داده شد را بدنبال داشته باشد.

ریخت‌شناسی

برونشکتازی، معمولاً **لوب‌های تحتانی** ریه را به طور دوطرفه، و بویژه آنهایی که مسیر عبور هوایی‌شان عمودی‌تر قرار گرفته است را گرفتار می‌کند. اگر علت برونشکتازی تومورها یا آسیب‌رسانی اجسام خارجی باشند، گرفتاری ممکن است کاملاً موضعی و محدود به یک سگمان ریه باشد. معمولاً، شدیدترین گرفتاری در برونش‌ها و برونشیول‌های دیستال‌تر دیده می‌شود. مجاری هوایی ممکن است تا چهار برابر قطر معمولشان متسع شده و در بررسی ماکروسکوپی ریه، تا نزدیکی سطوح جنبی ادامه داشته باشند (شکل ۱۲-۱۳) برعکس، در بررسی ظاهری ریه طبیعی برونشیول‌ها فراتر از ۲ تا ۳ سانتی‌متری سطوح جنبی امتداد نمی‌یابند). یافته‌های بافت‌شناسی بسته به میزان فعال بودن یا ازمان بیماری متفاوتند. در موارد کاملاً فعال، وجود **اگزودای التهابی شدید حاد و مزمن در دیواره‌ی برونش و برونشیول** و ریزش اپی‌تلیوم پوشاننده، زخم‌های وسیعی را به وجود می‌آورد. در موارد معمول، فلور مخلوطی را می‌توان از برونش گرفتار کشت داد که شامل استافیلوکوک، استرپتوکوک، پنوموکوک، ارگانیسم‌های روده‌ای، باکتری‌های بی‌هوازی و میکروآئروفیلیک و (به ویژه در کودکان) هموفیلوس آنفولانزا و پسودومونا آئروژینوزا می‌باشد. در زمان ترمیم، اپی‌تلیوم پوشاننده ممکن است کاملاً بازسازی شود؛ با اینحال، معمولاً آسیب ایجاد شده به حدی است که اتساع غیرطبیعی و اسکار باقی می‌ماند. فیروز دیواره‌ی برونش و برونشیول و فیروز دور برونشی در موارد مزمن‌تر ایجاد می‌شود. در برخی موارد، نکروز، دیواره‌ی برونش و برونشیول را تخریب کرده که نتیجه آن تشکیل حفره آبسه‌ای است که ممکن است درون آن یک توپ قارچی ایجاد گردد.

تظاهرات بالینی

تظاهرات بالینی شامل سرفه شدید و مداوم همراه با دفع خلط موکوسی چرکی و گاه بدبو می‌باشد. خلط ممکن است حاوی

جدول ۳-۱۲. گروه‌های اصلی بیماری‌های بینابینی ریوی مزمن

فیبروز دهنده
پنومونی بینابینی معمول (فیبروز ریوی ایدیوپاتیک)
پنومونی بینابینی غیراختصاصی
پنومونی سازمان‌یافته نهان‌زاد (cryptogenic)
ناشی از بیماری‌های کلاژن واسکولار
پنوموکونیوز
ناشی از درمان (داروها، پرتوتابی)
گرانولوماتوز
سارکوئیدوز
پنومونی افزایش حساسیت
اتوزینوفیلیک
سندرم لوفلر (Loeffler)
مرتبط با آلرژی دارویی
پنومونی مزمن اتوزینوفیلی ایدیوپاتیک
مرتبط با سیگار کشیدن
پنومونی بینابینی همراه با ریزش سلول‌ها
برونشیت تنفسی

پاتوژنز

عقیده جاری بر این است که IPF در نتیجهٔ "چرخه‌های تکراری" از فعالسازی و آسیب پوششی توسط برخی عوامل ناشناخته ایجاد می‌شود (شکل ۱۴-۱۲). تظاهرات هیستوپاتولوژی شامل التهاب و القاء پاسخ سلول T از نوع TH2 به همراه اتوزینوفیل‌ها، ماست‌سل‌ها، IL-4 و IL-13 در ضایعات می‌باشند. علاقه خاصی به این عقیده مبنی بر این که "ماکروفاژهایی که به طور جایگزین فعال شده‌اند" در بیماران دچار فیبروز ریه غالب می‌باشند وجود دارد و ممکن است در پاتوژنز آن مهم باشند (فصل ۲). ترمیم غیرطبیعی اپی‌تلیال در مناطق آسیب و التهاب باعث تکثیر فراوان فیبروبلاستی و میوفیبروبلاستی گردیده، که باعث ایجاد کانون‌های فیبروبلاستی مشخصه می‌شود. اگرچه، سازوکار ترمیم غیرطبیعی به خوبی و به طور کامل فهمیده نشده است، داده‌های اخیر به $TGF-\beta 1$ اشاره دارند که از پنوموسیت‌های آسیب دیدهٔ تیپ I آزاد شده و تبدیل فیبروبلاست‌ها به میوفیبروبلاست‌ها را القاء کرده که این امر باعث رسوب بیش از حد و مداوم کلاژن و ECM می‌شود. بعضی بیماران دچار IPF فامیلی، جهش‌هایی دارند که

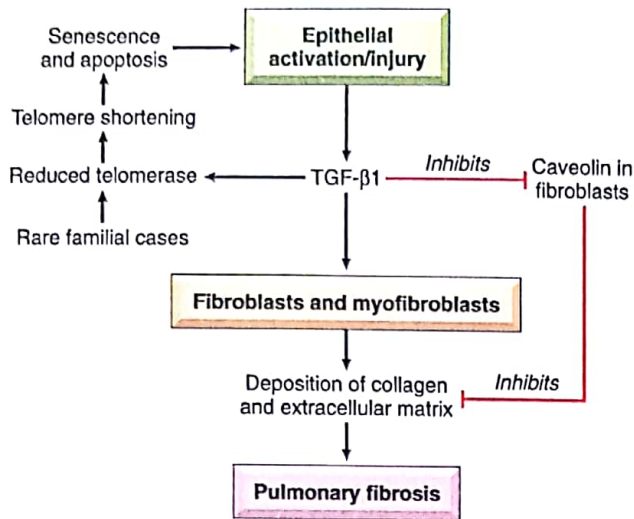
فیبروبلاست‌ها، تعداد کمی ماست‌سل و محدود سلول‌های تک‌هسته‌ای تشکیل شده است (شکل ۱-۱۲). علت و پاتوژنز بسیاری از بیماری‌های این گروه ناشناخته است. بعضی از آنها هم جزء داخل آلوئولی و هم جزء بینابینی دارند و نمای بافت‌شناسی آنها نیز هم‌پوشانی دارد. با این وجود، به دلیل تشابه علایم و نشانه‌های بالینی، تغییرات رادیوگرافی و پاتوفیزیولوژی مشابه، می‌توان آنها را در یک گروه قرار داد. شاه‌علامت این بیماری‌ها کاهش قابلیت اتساع می‌باشد (یعنی برای متسع کردن ریه‌ها به فشار بیشتری نیاز است زیرا ریه‌ها سفت هستند) و این امر تلاش تنفسی بیشتری را (تنگی نفس) ایجاد می‌نماید. علاوه بر این، آسیب سلول‌های پوششی خانه‌های ششی و عروق بینابینی، اختلالاتی را در نسبت تهویه - خون‌رسانی به وجود آورده و منجر به هیپوکسی می‌شود. در عکس‌های رادیوگرافی سینه، ارتشاح منتشر به همراه ندول‌های کوچک با حدود نامنظم یا "نمای شیشهٔ مات" دیده می‌شود. با پیشرفت بیماری، بیماران نارسایی تنفسی پیدا می‌کنند، که اغلب با افزایش فشار خون ریوی و کوریپولمونل همراه است (فصل ۱۰). اشکال پیشرفته این بیماری‌ها ممکن است سخت تشخیص داده شوند، زیرا باعث اسکار و تخریب واضح ریه می‌شود، که به آن ریهٔ مرحله انتهایی یا "لانه زنبوری" اطلاق می‌شود. بیماری‌های بینابینی ریه مزمن براساس تظاهرات پاتولوژی بالینی و بافت‌شناسی ویژه‌شان طبقه‌بندی می‌شوند (جدول ۳-۱۲).

بیماری‌های فیبروز دهنده

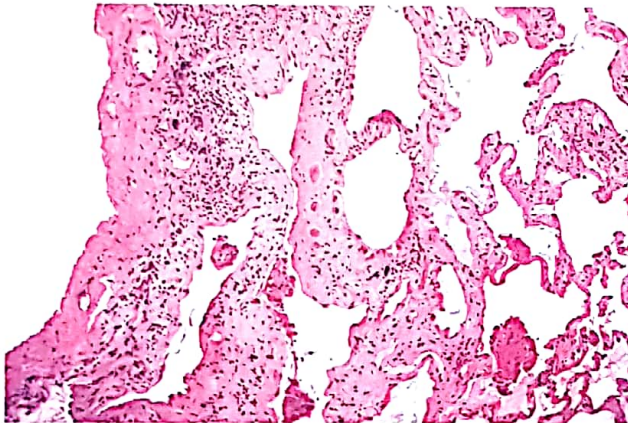
فیبروز نهان‌زاد (ایدیوپاتیک) ریه

فیبروز ایدیوپاتیک ریه (IPF) - که تحت عنوان آلوئولیت فیروزان کریپتوژنیک نیز نامیده می‌شود - به یک بیماری ریوی با اتیولوژی ناشناخته اشاره دارد. این بیماری با فیبروز بینابینی تکه‌تکه اما دوطرفه پیشرونده مشخص می‌شود که در موارد پیشرفته منجر به بروز هیپوکسمی شدید و سیانوز می‌گردد. مردان بیش از زنان مبتلا شده، و تقریباً دوسوم بیماران در زمان بروز بیماری بیش از ۶۰ سال سن دارند. وجود نمای بافت‌شناختی و رادیولوژیک فیبروز که پنومونی بینابینی معمول (UIP)^(۱) نامیده می‌شود، جهت تشخیص IPF ضروری است. قابل توجه است که تغییرات پاتولوژیک مشابهی در ریه ممکن است در بیماری‌های کاملاً شناخته شده‌ای نظیر آبستوز، بیماری‌های بافت همبند، و سایر موارد وجود داشته باشد. بنابراین، پیش از بکار بردن لفظ «ایدیوپاتیک» علل شناخته شده بایستی رد شوند.

1- usual interstitial pneumonia



شکل ۱۴-۱۲. طرح شماتیک از دانسته‌های فعلی پاتوژنز فیبروز ایدیوپاتیک ریه.



شکل ۱۵-۱۲. پنومونی بینابینی معمول. فیبروز با شدت متغیر در نواحی زیر پرده جنب واضح‌تر دیده می‌شود.

پنومونی بینابینی غیراختصاصی

پنومونی بینابینی غیراختصاصی (NSIP) که بیماری مزمن دوطرفه ریوی بینابینی با اتیولوژی ناشناخته است که علی‌رغم نام غیراختصاصی آن، تظاهرات بالینی، رادیولوژی و بافت‌شناسی متمایزی دارد. تشخیص این بیماری مهم است، زیرا این بیماری پیش‌آگهی بهتری نسبت به IPF دارد. براساس ظاهر بافت‌شناسی، NSIP به طرح‌های فیبروزان و سلولی تقسیم‌بندی می‌شود. طرح سلولی التهاب مزمن بینابینی خفیف تا متوسط (لنفوسیت‌ها و تعداد کمی پلاسماسل) با توزیع تکه‌ای یا یک دست را نشان می‌دهد. طرح فیبروزان شامل فیبروز بینابینی

تلومرها را کوتاه کرده (فصل ۱) و سبب پیرشدگی سریع و آپوپتوز پنوموسیت‌ها می‌شود. همچنین TGF-β2، فیبروبلاست‌کائولین^(۱) که به عنوان یک مهارکننده درون‌زاد فیبروز ریوی عمل می‌کند را دچار تنظیم کاهشی می‌کند.

ریخت‌شناسی

در ظاهر، سطح جنبی ریه نمای قله سگی دارد که به دلیل کشش حاصل از بافت اسکار در امتداد تیغه‌های بین‌لوبولی می‌باشد. در سطح مقطع ریه، فیبروز (مناطق سفید با قوام لاستیکی و سفت) با ارجحیت بیشتر در لوب‌های تحتانی و توزیع منحصر به فرد در مناطق زیر پلور و در طول تیغه‌های بین‌لوبولی، دیده می‌شود. به طرح فیبروز در IPF، پنومونی بینابینی معمول (UIP) اطلاق می‌شود. شاه‌علامت بافت‌شناختی UIP، فیبروز بینابینی تکه‌ای است که از نظر شدت متغیر بوده و در طول زمان بدتر می‌شود (شکل ۱۵-۱۲). ضایعات اولیه تکثیر زیاد فیبروبلاست‌ها به صورت کانون‌های فیبروبلاستی نشان می‌دهند (شکل ۱۶-۱۲). با گذشت زمان، این مناطق حاوی کلاژن بیشتر و سلول کمتر می‌گردند. حضور هم ضایعات اولیه و هم دیررس (ناهمگونی زمانی)^(۲) کاملاً نمادین است. فیبروز متراکم منجر به کلاپس دیواره‌های آلئول و ایجاد فضاهای کیستیک می‌شود که توسط پنوموسیت‌های هیپرپلاستیک نوع II یا پوشش برونشیولی مفروش شده‌اند (فیبروز کندوی عسل). التهاب بینابینی معمولاً تکه‌ای بوده و شامل ارتشاح اغلب لنفوسیت‌ها و گاهی پلاسماسل‌ها، ماست‌سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها در تیغه‌های آلئولی می‌باشد. تغییرات ناشی از افزایش فشارخون ریوی ثانویه (فیبروز انتیما و افزایش ضخامت مدیای سرخرگ‌های ریوی) اغلب وجود دارند.

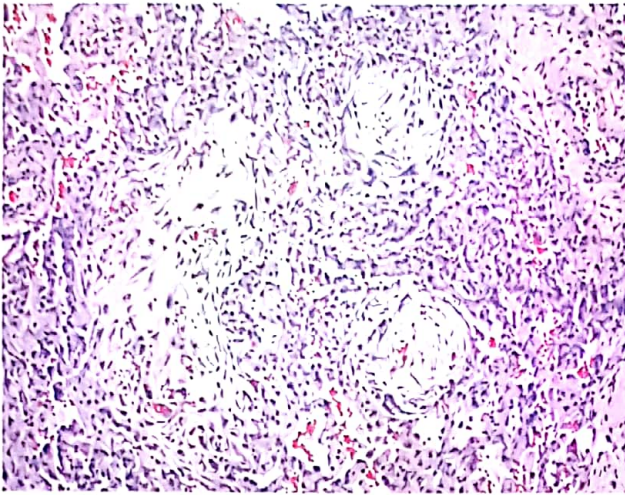
تظاهرات بالینی

IPF معمولاً بی‌سر و صدا، با شروع تدریجی سرفه بدون خلط و تنگی نفس پیشرونده تظاهر می‌یابد. در معاینه فیزیکی، اکثر بیماران در حین دم دارای کراکل‌های «خشک» یا شبیه صدای زیپ چسبی^(۳) هستند. سیانوز، کورپولمونال، و ادم محیطی را می‌توان در مراحل انتهایی بیماری نشان داد. یافته‌های بالینی و رادیولوژی، اغلب تشخیصی هستند. بیوپسی ریه از طریق جراحی برای تشخیص موارد انتخابی لازم می‌باشد. متأسفانه، IPF علیرغم درمان، سرسختانه، پیشرفت می‌کند، و میزان بقای متوسط ۳ سال یا کمتر است. تنها روش درمان قطعی در دسترس، پیوند ریه می‌باشد.

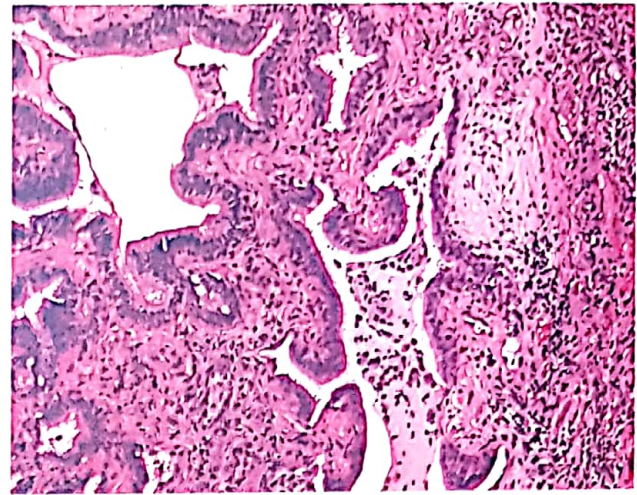
1- caveolin-1

2- temporal heterogeneity

3- Velcro-Like



شکل ۱۷-۱۲. پنومونی سازمان یافته کریپتوزنیک. فضاهای آلوئولی از توبی‌های فیبروبلاست‌ها (اجسام ماسون [Masson bodies]) پر شده‌اند. آلوئول‌های مجاور علیرغم فشرده شدن نسبتاً طبیعی می‌باشند.



شکل ۱۶-۱۲. پنومونی بینابینی معمول. کانون فیبروبلاستی با فیبرهای موازی سطح و ماتریکس خارج سلولی میکسوئید آبی رنگ. نمای لانه زنبوری در سمت چپ وجود دارد.

(کریپتوزنیک) نمی‌باشد و پیامد امر به وسیله بیماری زمینه‌ای مشخص می‌گردد.

درگیری ریه در بیماری‌های کلاژن عروقی

بسیاری از بیماری‌های کلاژن عروقی (نظیر لوپوس اریتماتوی سیستمیک، آرتریت روماتوئید، اسکلروز سیستمیک، درماتومیوزیت - پلی‌میوزیت) با تظاهرات ریوی همراهند. بسته به اختلال زمینه‌ای چندین واریان بافت‌شناختی دیده می‌شود که شایع‌ترین آنها عبارتند از NSIP، طرح UIP (مشابه چیزی که در IPF دیده می‌شود)، اسکلروز عروقی، پنومونی سازمان یافته و برونشیولیت (بیماری راه‌های هوایی کوچک با یا بدون فیبروز). درگیری پرده جنب (پلوریت، ندول‌های پلورال و افوزیون جنبی) ممکن است وجود داشته باشد. درگیری ریوی در جریان این بیماری‌ها، باعث بدشدن پیش‌آگهی می‌شود، اگرچه همچنان از IPF بهتر است.

منتشر یا تکه‌ای، بدون ناهمگونی زمانی مشخصه UIP می‌باشد. به طور معمول، کانون‌های فیبروبلاستی و نمای لانه زنبوری در هیچ کدام از این دو نوع وجود ندارند. بیماران با تنگی نفس و سرفه چند ماهه مراجعه می‌کنند. پیش‌آگهی بیماران با طرح سلولی از بیماران دارای طرح فیبروزان و UIP بهتر است.

پنومونی سازمان یافته کریپتوزنیک^(۱)

پنومونی سازمان یافته کریپتوزنیک معادل نام محبوب قبلی «*bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*» ("BOOP") می‌باشد. معه‌ذا به دلیل تأکید بر اتیولوژی ناشناخته بیماری، استفاده از واژه قبلی ترجیح داده می‌شود. بیماری با تنگی نفس و سرفه تظاهر می‌کند و عکس قفسه سینه مناطق تکه‌ای تراکم فضاهای هوایی در زیر پلور و دور برونش‌ها را نشان می‌دهد. در بررسی بافت‌شناسی، پنومونی سازمان یافته کریپتوزنیک با حضور توبی‌های پولیپوئید بافت همبند شل سازمان یافته داخل مجاری آلوئولی، آلوئول‌ها و اغلب برونشیول‌ها مشخص می‌شود (شکل ۱۷-۱۲). بافت همبند توبی‌های پولیپوئید از لحاظ زمانی در یک محدوده یکسان بوده و ساختمان ریه زیرین طبیعی است. بعضی از بیماران به صورت خودبخود بهبود می‌یابند ولی بیشتر آنها احتیاج به استروئید خوراکی به مدت شش ماه یا بیشتر دارند. باید به این نکته توجه داشت که پنومونی سازمان یافته به همراه فیبروز داخل آلوئولی می‌تواند در پاسخ به عفونت‌ها (مثل پنومونی) یا آسیب التهابی (مثل بیماری‌های بافت همبند یا آسیب بافت پیوندی) ریه هم ایجاد شود. در چنین مواردی اتیولوژی واضحاً "نهان‌زاد"

خلاصه

بیماری‌های مزمن بینابینی ریه

- فیبروز بینابینی منتشر ریه منجر به بیماری‌های ریوی تحدیدی می‌شود که با کاهش قابلیت اتساع و کاهش ظرفیت ریوی اجباری (FVC) مشخص می‌شوند. نسبت FEV به FVC طبیعی است.
- بیماری‌هایی که منجر به فیبروز بینابینی منتشر می‌گردند،

1- cryptogenic organizing pneumonia

جدول ۴-۱۲. بیماری ریوی ناشی از غبار معدنی

عامل	بیماری	مواجهه
غبار زغال سنگ	پنوموکونیوز ساده کارگران زغال سنگ: ماکول و ندول پنوموکونیوز عارضه دار کارگران زغال سنگ: PMF	استخراج معدن زغال سنگ
سیلیس (Silica)	سیلیکوز	پاشیدن ماسه، استخراج سنگ معدن، معدنکاری، سنگبری، ریخته گری، سرامیک
آزبستوز	آزبستوزیس، افیوزن جنبی، پلاک های جنبی یا فیبروز منتشر، مزوتلیوم، کارسینوم ریه و حنجره	معدن کاری، آسیاب کاری، نصب و برداشت عایق ها، کار با کانی ها

PMF: فیبروز وسیع پیش رونده

کوچکتر از ۵/۰ میکرومتر به داخل و خارج آلوئول ها می روند که اغلب بدون ته نشینی و صدمه است. ذرات با قطر بین ۱ تا ۵ میکرومتر خطرناکترین ذرات هستند زیرا در محل انشعابات مجاری هوایی انتهایی جای می گیرند. غبار زغال سنگ نسبتاً خنثی است و قبل از اینکه بیماری ریوی از نظر بالینی قابل تشخیص باشد، مقادیر بسیاری باید در ریه ها رسوب کند. سیلیس، آزبست و بریلیوم، واکنشی تر از زغال سنگ هستند و در غلظت های کمتر باعث واکنش های فیبروتیک می شوند. بخش عمده غبار استنشاق شده در پتوی مخاطی به دام می افتد و سریعاً توسط حرکت مژکی از ریه ها خارج می شود، اگر چه برخی از ذرات در انشعابات مجرای آلوئولی متراکم می شوند، جایی که ماکروفاژها تجمع یافته و ذرات معلق گیرافتاده را می بلعند. ماکروفاژ آلوئولی ریوی، عنصر سلولی کلیدی در شروع و ادامه آسیب ریوی و فیبروز است. ذرات زیادی، التهاب را فعال کرده و تولید IL-1 را القاء می کنند. ذرات معلق واکنشی تر، ماکروفاژ را وادار می کنند تا تعدادی از محصولات را که باعث پاسخ التهابی و شروع تکثیر فیبروبلاست ها و رسوب کلاژن می گردد، آزاد کنند. برخی از ذرات استنشاقی می توانند توسط تخلیه مستقیم یا داخل ماکروفاژهای مهاجر به لنفاتیک ها برسند و پاسخ ایمنی نسبت به اجزاء ذرات معلق و یا به پروتئین های خودی که توسط این ذرات تغییر یافته اند را آغاز کنند. این امر باعث تقویت و گسترش واکنش موضعی می شود. دود تنباکو، اثرات تمامی غبارات معدنی استنشاق شده را بدتر می کند، بخصوص وقتی همراه با آزبست باشد.

پنوموکونیوز کارکنان معادن زغال سنگ

کاهش جهانی غبار در معادن زغال سنگ، به میزان زیادی شیوع بیماری ناشی از غبار ذغال سنگ را کاهش داده است. طیف یافته های ریوی در کارکنان زغال سنگ وسیع است و از آنتراکوز

ناهمگون هستند. عامل پاتوژن مشترک، آسیب آلوئول ها به واسطه فعالیت ماکروفاژها و ترشح سایتوکاین های فیبروتیک از قبیل $TGF-\beta$ می باشد.

- فیبروز ریوی ایدیوپاتیک، سر دسته بیماری های ریوی تحدیدی است و با فیبروز تکه ای بینابینی، کانون های فیبروبلاستی و ایجاد قضا های کیستی (ریه کندوی عسل) مشخص می شود. این طرح بافت شناختی به عنوان پنومونی بینابینی معمولی (UIP) شناخته می شود.

پنوموکونیوزها

پنوموکونیوز اصطلاحی است که برای توصیف واکنش غیرئوپلاستیک ریه نسبت به تنفس غبارات معدنی بکار می رود. این عبارت گسترش یافته تا شامل بیماری های القاء شده توسط ذرات معلق آلی و غیرآلی نیز باشد و برخی از متخصصان، بخار شیمیایی و بیماری های ریوی غیرئوپلاستیک ناشی از بخار را نیز پنوموکونیوز در نظر می گیرند. پنوموکونیوز غبار معدنی که سه نوع شایعتر آن شامل مواجهه با غبار زغال سنگ، سیلیس و آزبست است تقریباً همیشه در اثر مواجهه در محل کار رخ می دهد، اگر چه خطر افزایش یافته سرطان در اثر مواجهه با آزبست به اعضاء خانواده کارکنان در معرض آزبست و دیگر افراد مواجهه یافته با آزبست در خارج از محل کار نیز گسترش می یابد. جدول ۴-۱۲ وضعیت های پاتولوژیک مربوط به هر غبار معدنی و صنایع اصلی را که در آنها مواجهه یافتن با غبار برای ایجاد بیماری کافی است نشان می دهد.

پاتوژن

واکنش ریه به غبارات معدنی به بسیاری از عوامل شامل اندازه، شکل، حلالیت و واکنشی بودن ذرات بستگی دارد. برای مثال، ذرات بزرگتر از ۵ تا ۱۰ میکرومتر، غیرمتمحمل است که به مجاری هوایی انتهایی برسند در حالی که ذرات



شکل ۱۸-۱۲. فیبروز وسیع پیشرونده در کارکنان زغال سنگ. مقدار زیاد رنگدانه سیاه با فیبروز مرتبط و همراه است.

می‌رسد. در بررسی میکروسکوپی ضایعاتی دیده می‌شوند که شامل پیگمان و کلاژن متراکم می‌باشند (شکل ۱۸-۱۲).

سیر بالینی

CWP اغلب یک بیماری خوش خیم است که کاهش عملکرد اندکی در ریه ایجاد می‌کند. با این حال در مواردی PMF ایجاد می‌شود و باعث اختلال عملکرد فزاینده ریوی، هیپرتانسیون ریوی و کورپولمونال می‌شود. پیشرفت CWP به PMF به عوامل مختلفی شامل سطح تماس با غبار زغال سنگ و مقدار کل غبار ارتباط دارد. متأسفانه، PMF حتی در غیاب مواجهه بیشتر، پیشرفت می‌کند. اگر خطرات ناشی از مصرف دخانیات در نظر

بدون علامت که در آن رنگدانه بدون واکنش سلولی واضح تجمع می‌یابد تا پنوموکونیوز ساده کارکنان زغال سنگ^(۱) (CWP) که در آن تجمع ماکروفاژها همراه با اختلال اندک عملکرد ریوی یا بدون اختلال است و CWP عارضه‌دار یا فیبروز وسیع پیشرونده^(۲) (PMF) که در آن فیبروز وسیع و اختلال عملکرد ریوی وجود دارد متغیر است (جدول ۴-۱۲). اگرچه آمارها متفاوت هستند، به نظر می‌رسد کمتر از ۱۰ درصد موارد CWP ساده پیشرفت کرده و به PMF تبدیل می‌شوند. قابل توجه آنکه PMF یک واژه کلی است که برای واکنش فیبروز دهنده مستمر ریه به کار می‌رود. باید توجه کرد که PMF می‌تواند عارضه هر یک از پنوموکونیوزها باشد که در اینجا مورد بحث قرار می‌گیرند.

اگر چه زغال سنگ عمدتاً از جنس کربن است، غبار زغال سنگ حاوی انواع فلزات کمیاب، مواد معدنی غیرآلی و سیلیس کریستالی است. نسبت کربن به مواد شیمیایی آلوده کننده و مواد معدنی ("رتبه زغال سنگ") از زغال سنگ قیری^(۳) تا زغال سنگ آنتراسیتی^(۴) افزایش می‌یابد. بطور کلی استخراج معدن آنتراسیتی خطر بالاتری از نظر ابتلاء به CWP دارد.

ریخت شناسی

آنتراکوز ریوی بی‌ضررترین ضایعه ریوی ناشی از زغال سنگ در معدن کاران زغال سنگ است و در تمام ساکنان شهرها و مصرف‌کنندگان تنباکو به طور شایعی دیده می‌شود. رنگدانه کربن استنشاق شده توسط ماکروفاژهای بینابینی یا آلوئولی، در برگرفته می‌شود و سپس در بافت همبند در طول لفافیک‌ها یا در گره‌های لفاوی تجمع می‌کند.

CWP ساده با ماکول‌های زغال سنگ و تا حدی **ندول‌های زغال سنگ** بزرگتر مشخص می‌شود. ماکول زغال سنگ شامل ماکروفاژهای مملو از غبار است، در حالی که ندول حاوی مقادیر کمی رشته‌های کلاژن است که شبکه‌ای ظریف ساخته‌اند. اگر چه این ضایعات در سراسر ریه پخش شده‌اند ولی لوب‌های فوقانی و مناطق فوقانی لوب‌های تحتانی، درگیری شدیدتری دارند. در این حالت **آمفیزم مرکز لوبولی**^(۵) می‌تواند رخ دهد. آمفیزم دارای اهمیت عملکردی، در انگلستان و اروپا شایعتر است شاید به این علت که رتبه‌های زغال سنگ نسبت به ایالات متحده بیشتر است.

CWP عارضه‌دار (PMF) در زمینه CWP ساده، به دنبال به هم پیوستن ندول‌های زغال سنگ رخ می‌دهد و اغلب سال‌های زیادی برای ایجاد آن لازم است. این بیماری با اسکارهای معمولاً متعدد و شدیداً سیاه بزرگتر از ۲cm مشخص می‌شود که گاهی قطر بزرگترین آنها به ۱۰cm

1- coal workers pneumoconiosis

2- progressive massive fibrosis

3- bituminous coal

4- anthracite coal

5- centrilobular emphysema

و ماکروفاژها واکنش می‌دهند. ذرات سیلیس معلق استنشاق شده منجر به فعال شدن ماکروفاژهای ریوی و رها شدن واسطه‌هایی از قبیل IL-1، TNF، فیبرونکتین، واسطه‌های لیپیدی، رادیکال‌های آزاد مشتق از اکسیژن و سایتوکاین‌های فیبروزیک می‌گردند. شواهدی در رابطه با متهم بودن TNF به دست آمده و دیده شده است که آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ضد TNF می‌توانند فیبروز ریه را در موش‌هایی که در معرض سیلیس (از طریق تراشه) قرار گرفته بودند را متوقف نماید. مشاهده شده است که کوارتز در صورت مخلوط شدن با سایر عبارات معدنی، اثر فیبروزیک کمتری خواهد داشت. این پدیده از نظر بالینی اهمیت دارد، زیرا کوارتز موجود در محل کار به ندرت خالص است. بنابراین در ریه کارگران معادن سنگ‌های معدنی حاوی آهن هماتیت در مقایسه با کارگران در معرض کوارتز، کوارتز بیشتری وجود دارد ولی به دلیل اثر محافظتی هماتیت، بیماری ریوی خفیف‌تری دارند.

ریخت‌شناسی

ندولهای سیلیکوزی از لحاظ ظاهری در مراحل اولیه به صورت ندولهایی ریزی که به سختی قابل لمس هستند و بصورت جدا از هم و رنگ پریده تا سیاه‌رنگ (اگر غبار زغال‌سنگ هم وجود داشته باشد) در نواحی فوقانی ریه مشخص می‌شوند (شکل ۱۹-۱۲). از نظر میکروسکوپی ندول‌های سیلیکوزی، فیبرهای کلاژنی هیالینه شده‌ای هستند که به صورت متحدالمرکز قرار دارند و ناحیه‌ای بی‌شکل را احاطه کرده‌اند. ظاهر "گردبادی" فیبرهای کلاژن برای سیلیکوز کاملاً تشخیصی است (شکل ۲۰-۱۲). بررسی ندولها توسط میکروسکوپ پلاریزه، ذرات سیلیسی با انکسار نور مضاعف ضعیف را در مرکز ندولها نشان می‌دهد. با پیشرفت بیماری، ندولها ممکن است به صورت اسکارهای سفت کلاژنی به هم متصل شده و در نهایت به سمت PMF پیشرفت کنند. پارانشیم درگیر ریه می‌تواند فشرده شده یا بیش از حد متسع شود و ممکن است الگوی کندوی عسلی ایجاد کند. ضایعات فیبروزی نیز می‌تواند در گره‌های لنفوی ناف ریه و پرده جنب رخ بدهد که از نظر رادیولوژی به آن کلسیفیکاسیون «پوسته تخم‌مرغ»^(۳) گفته می‌شود (کلسیم، منطقه‌ای را احاطه می‌کند که فاقد کلسیفیکاسیون است).



شکل ۱۹-۱۲. سیلیکوز پیشرفته مشاهده شده در مقطع ریه. اسکار، باعث جمع شدن لوب فوقانی ریه و تبدیل آن به توده‌ای کوچک و تیره شده است (پیکان) به ضخیم‌شدگی متراکم پلور توجه نمایید.

گرفته شوند، افزایشی در شیوع کارسینوم ریه در معدنکاران زغال‌سنگ وجود ندارد. این جنبه، CWP را از بیماری مواجهه با سیلیس و یا آزیست افتراق می‌دهد (بعداً بحث شده است).

سیلیکوز

امروزه سیلیکوز شایع‌ترین بیماری شغلی مزمن در سراسر دنیاست. سیلیکوز توسط استنشاق سیلیس کریستالی ایجاد می‌شود که عمدتاً در زمینه شغلی رخ می‌دهد. کارگران در شغل‌های متعدد اما مخصوصاً آنهایی که در پاشیدن ماسه و معادن سنگ سخت کار می‌کنند دارای خطر قابل توجه هستند. سیلیس به دو شکل کریستالی و بی‌شکل یافت می‌شود اما اشکال کریستالی (شامل کوارتز، کریستوبالیت^(۱) و تری‌دیمیت^(۲)) از نظر بیولوژیک سمی‌تر هستند و بیشتر باعث فیبروز می‌شوند. از بین اینها کوارتز شایع‌ترین عامل دخیل در سیلیکوز است. بعد از استنشاق، ذرات کوارتز با سلول‌های پوششی

1- cristobalite
3- eggshell

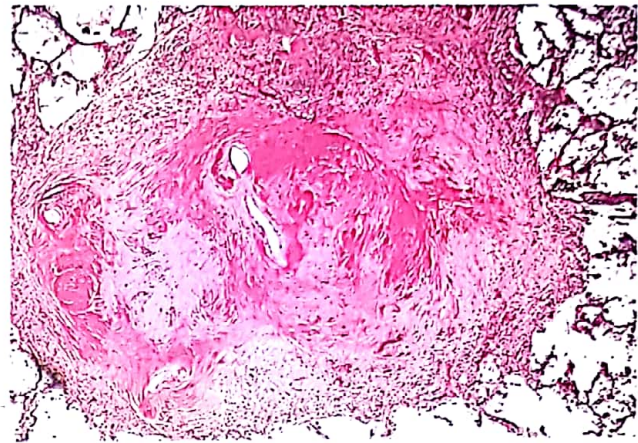
2- tridymite

آزبست با این موارد مرتبط است: (۱) فیروز پارانشیم بینابینی (آزبستوز)، (۲) پلاک های فیبری موضعی یا به ندرت فیروز پلوری منتشر، (۳) افیوژن جنبی، (۴) کارسینوم های ریه، (۵) مزوتلیوم بدخیم جنب و صفاق و (۶) کارسینوم حنجره. افزایش بروز سرطان وابسته به آزبست در اعضای خانواده کارکنان آزبست، اغلب مردم را به خطر بالقوه وجود آزبست در محیط آگاه کرده است.

پاتوزنز

غلظت، اندازه، شکل و حلالیت اشکال مختلف آزبست تعیین می کند که آیا استنشاق ماده باعث بیماری خواهد شد یا خیر. دو شکل مشخص آزبست وجود دارد: مارپیچی^(۱) (که در آن رشته پیچ خورده و انعطاف پذیر است) و آمفیبول^(۲) (که در آن رشته صاف، سخت و شکننده است). چندین زیر گروه رشته های آزبست پیچ خورده و صاف شناخته شده است. کریزوتایل^(۳) مارپیچی در اغلب آزبست هایی که در صنعت استفاده می شوند وجود دارد. آمفیبول ها اگرچه شیوع کمتری دارند اما نسبت به کریزوتایل مارپیچ، بیماریزایی بیشتری دارند. البته هر دو نوع توانایی ایجاد آزبستوز، کانسر ریه و مزوتلیوم را دارند. بیماریزایی بیشتر آمفیبول های صاف و سخت مشخصاً با ساختمانشان مرتبط است. کریزوتایل های مارپیچ با ساختار انعطاف پذیر و پیچ خورده خود احتمال بیشتری جهت متراکم شدن در قسمت های فوقانی مسیر تنفسی دارند و توسط بالابرنده های موکوسیلیاری برداشته می شوند. آنهایی که در ریه ها به دام می افتند به تدریج از بافت ها عبور می کنند زیرا محلول تر از آمفیبول ها هستند ولی آمفیبول های صاف و سخت در مسیر جریان هوا قرار می گیرند و بنابراین به قسمت های عمقی تر ریه ها می رسند و در آنجا می توانند به سلول های پوششی نفوذ کرده و به بافت بینابینی برسند. با وجود این تفاوتها، هر دو شکل آزبست فیروز دهنده می باشند و مواجهه افزایش یابنده با هر کدام با میزان بروز بالاتر تمام بیماری های وابسته به آزبست همراه است. آزبستوزیس مانند سایر پنوموکونیوزها توسط فرآیندی که شامل واکنش متقابل ذرات با ماکروفاژهای ریوی می شود باعث فیروز می گردد.

علاوه بر واکنش های سلولی و فیبروزی ریوی، احتمالاً آزبست به عنوان هم آغازگر و هم پیش برنده تومور عمل می نماید. بعضی از اثرات انکوژنیک آزبست بر روی مزوتلیوم، توسط ریشه های آزاد واکنش دهنده ایجاد شده توسط



شکل ۲۰-۱۲. چندین ندول سیلیکوزی کلاژنی به هم پیوسته

تظاهرات بالینی

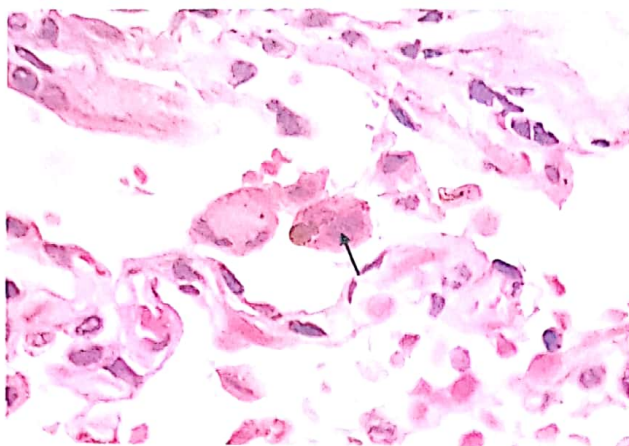
سیلیکوز اغلب در رادیوگرافی متداول قفسه سینه، انجام شده در کارکنان بدون علامت تشخیص داده می شود رادیوگرافی ها به شکل نمادین ندولاریته ظریفی را در نواحی فوقانی ریه نشان می دهند اما عملکرد ریه طبیعی است یا فقط در حد متوسطی تحت تأثیر قرار گرفته است. اغلب بیماران تا اواخر دوره بیماری ایجاد PMF دچار تنگی نفس نمی شوند. در این زمان بیماری می تواند پیش رونده باشد حتی اگر دیگر بیمار تماس بیشتری نداشته باشد. بسیاری از بیماران دارای PMF دچار هیپرتانسیون ریوی و کورپولمونل می شوند که نتیجه انقباض عروقی و تخریب پارانشیمی ناشی از هیپوکسی مزمن است. این بیماری به کندی فرد را از پا در می آورد اما اختلال عملکرد ریوی، به شدت فعالیت ها را محدود می کند. سیلیکوز با افزایش استعداد ابتلا به سل همراه است. گفته می شود که سیلیکوز باعث تضعیف ایمنی وابسته به سلول می شود و سیلیس کریستالی می تواند توانایی ماکروفاژهای ریوی در از بین بردن مایکوباکتری های فاگوسیت شده را از بین ببرد. ندول های سیلیسی - سلی اغلب حاوی مرکزی پنیری شده هستند. ارتباط بین سیلیس و سرطان ریه بحثی ادامه دار است، در سال ۱۹۹۷ بر اساس شواهد بدست آمده از چند مطالعه اپیدمیولوژیک، آژانس بین المللی تحقیق روی سرطان نتیجه گیری کرد که سیلیس کریستالی ناشی از منابع شغلی در انسانها سرطانزاست. البته این موضوع هنوز مورد بحث می باشد.

آزبستوز و بیماری های وابسته به آزبست

آزبست از خانواده سیلیکات های کریستالی هیدراته است و ژئومتری فیروز دارد. بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیک مواجهه شغلی با

1- serpentine
3- chrysotile

2- amphibole



شکل ۲۱-۱۲. جزئیات یک جسم آذبستی در درشت‌نمایی بالای میکروسکوپ که انتهای گره‌دار و تسبیحی شکل معمول را نشان می‌دهد (پیکان).

تظاهرات بالینی

یافته‌های بالینی در آذبستوز از یافته‌های سایر بیماری‌های بینابینی مزمن ریوی قابل افتراق نمی‌باشد. بطور معمول بدتر شدن پیشرونده تنگی نفس در طی ۱۰ تا ۲۰ سال بعد از مواجهه رخ می‌دهد. تنگی نفس معمولاً با سرفه خلط‌دار همراهی دارد. بیماری ممکن است ساکن بماند یا به سمت نارسایی احتقانی قلب، کورپولمونل و مرگ پیش برود. پلاک‌های جنبی معمولاً بی‌علامت هستند و در رادیوگرافی به شکل تراکم‌هایی با حدود مشخص تشخیص داده می‌شوند. هم کارسینوم ریه و هم مزوتلیوم بدخیم در کارگران مواجهه یافته با آذبست ایجاد می‌شود. خطر کارسینوم ریه در کارگران آذبست پنج برابر افزایش یافته است، خطر نسبی برای مزوتلیوم که به طور طبیعی تومور بسیار نادری است (۲ تا ۱۷ مورد در هر یک میلیون نفر) بیشتر از ۱۰۰۰ برابر است. کشیدن همزمان سیگار به شدت خطر کارسینوم ریه، اما نه مزوتلیوم را افزایش می‌دهد. سرطان ریه یا پلور ناشی از مواجهه با آذبست، پیش‌آگهی بدی دارد.

خلاصه

پنوموکونیوزها

- پنوموکونیوزها گروهی از بیماری‌های فیروز دهنده مزمن ریه هستند که به دلیل مواجهه با ذرات معلق آلی و غیرآلی که شایع‌ترین آنها غبارات معدنی است، ایجاد می‌گردند.
- ماکروفاژهای آلئولولی ریه از طریق تقویت التهاب و تولید گونه‌های واکنش‌دهنده اکسیژن و سایتوکاین‌های فیبروزنیک، نقش مهمی در پاتوژنز آسیب ریوی ایفا

رشته‌های آذبست میانجیگری می‌شوند که عمدتاً در ریه دیستال و در نزدیکی لایه مزوتلیال قرار دارند؛ اگر چه مواد شیمیایی سمی بالقوه جذب شده بر روی فیبرهای آذبست، بی‌تردید در بیماری‌زایی فیبرها نقش دارند. برای مثال، جذب کارسینوژنهای دود تنباکو بر روی فیبرهای آذبست ممکن است در ایجاد سینرژی بین کشیدن تنباکو و ایجاد کارسینوم ریه در کارگران آذبست مهم باشد.

ریخت‌شناسی

آذبستوز با فیروز بینابینی منتشر ریوی مشخص می‌شود. این تغییرات از UIP به غیر از حضور اجسام آذبستی، که بصورت میله‌های تسبیحی یا دوکی شکل قهوه‌ای طلایی رنگ با مرکز شفاف دیده می‌شوند غیرقابل افتراق می‌باشند. آنها حاوی فیبرهای آذبست پوشیده شده با ماده پروتئینی حاوی آهن می‌باشند (شکل ۲۱-۱۲). اجسام آذبست زمانی تشکیل می‌شوند که ماکروفاژها برای فاگوسیتوز فیبرهای آذبست اقدام کنند. آهن از فریتین فاگوسیت، مشتق می‌شود. اجسام آذبست را می‌توان گاهی در ریه‌های افراد طبیعی و اغلب در غلظت‌های بسیار کمتر و بدون فیروز بینابینی همراه آن مشاهده کرد.

برخلاف CWP و سیلیکوز، آذبستوز در لوبهای تحتانی ریه و ناحیه زیر پلور شروع می‌شود اما در جریان فرایند فیروز، لوبهای فوقانی و میانی ریه نیز درگیر می‌شود. انقباض بافت فیروز، ساختار طبیعی را به هم می‌زند و باعث ایجاد فضاهای هوایی بزرگی می‌شود که توسط دیواره‌های فیروزی ضخیمی احاطه گردیده‌اند و به این ترتیب نواحی مبتلا، نمای کندوی عسلی پیدا می‌کنند. به طور همزمان، فیروز در پلور احشایی ایجاد می‌گردد که باعث اتصالاتی بین ریه و دیواره قفسه سینه می‌شود. اسکار می‌تواند باعث به دام انداختن شریانها و شریانچه‌های ریوی شود و منجر به هیپرتانسیون ریوی و کورپولمونل گردد.

پلاک‌های جنبی، شایع‌ترین تظاهر مواجهه با آذبست هستند. اینها پلاک‌هایی با حدود مشخص از جنس کلاژن متراکم هستند و اغلب حاوی کلسیم می‌باشند (شکل ۲۲-۱۲). آنها عمدتاً روی سطح قدامی و خلفی طرفی پلور جداری و روی قله‌های دیافراگم ایجاد می‌شوند. این پلاک‌ها حاوی اجسام آذبست نیستند و به ندرت در افرادی که تاریخچه یا شواهد تماس با آذبست را نمی‌دهند رخ می‌دهند، مواجهه با آذبست به طور ناشیایی باعث افیوژن جنبی یا فیروز منتشر جنب می‌گردد.

ظرفیت فیبروز نیک و کارسینوز نیک بیشتری دارند.

- مواجهه با آذوبست با شش بیماری مرتبط می‌باشد: (۱) فیبروز پارانشیم بینابینی (آزبستوز)، (۲) پلاک‌های فیبری موضعی یا به ندرت فیبروز منتشر پلوری، (۳) افیوزن جنبی، (۴) کانسر ریه، (۵) مزوتلیوم بدخیم جنب و صفاق و (۶) کانسر حنجره.
- سیگار کشیدن باعث افزایش بیشتر خطر سرطان ریه در صورت مواجهه با آذوبست می‌گردد. خطر ایجاد سرطان حتی در اعضای خانواده کارگران در معرض آذوبست نیز بیشتر است.

بیماری‌های ریوی ناشی از داروها و پرتوتابی

داروها باعث ایجاد تغییرات حاد و مزمن در ساختمان و عملکرد ریه می‌شوند. به عنوان نمونه، بلثومایسین (یک داروی ضد سرطان) از طریق سمیت مستقیم دارو و تحریک ورود سلول‌های التهابی به داخل آلوئول‌ها، منجر به پنومونیت و فیبروز بینابینی می‌گردد. به صورت مشابه، آمیودارون (یک داروی ضد آریتمی) نیز با خطر برای پنومونیت و فیبروز همراه می‌باشد. پنومونیت ناشی از پرتوتابی عارضه شناخته شده پرتوتابی درمانی تومورهای ریه و سایر تومورهای قفسه سینه می‌باشد. پنومونیت حاد ناشی از پرتوتابی، که به صورت معمول ۱ تا ۶ ماه بعد از درمان در ۲۰٪ بیماران ایجاد می‌شود، با تب، تنگی نفس نامتناسب با حجم ریه پرتوتابی شده، افیوزن جنبی و بروز ارتشاح ریوی در منطقه پرتوتابی شده، مشخص می‌شود. ممکن است با استفاده از کورتیکواستروئیدها، این علایم و نشانه‌ها بهبود یابند یا پیشرفت کرده و منجر به پنومونیت مزمن ناشی از پرتوتابی به همراه فیبروز ریوی گردند.

بیماری‌های گرانولوماتوز

سارکوئیدوز

اگرچه سارکوئیدوز به عنوان مثالی از بیماری تحدیدی ریه در اینجا آورده شده است، بایستی توجه کنیم که سارکوئیدوز یک بیماری چند دستگاهی با اتیولوژی ناشناخته است که با گرانولوم‌های غیرپنیری در بسیاری از بافتها و اعضا مشخص می‌شود. سایر بیماری‌ها، شامل عفونت‌های مایکوباکتریایی یا قارچی و بریلیوز، نیز گاهی می‌توانند گرانولوم‌های غیرپنیری تشکیل دهند، بنابراین تشخیص بافت‌شناسی سارکوئیدوز بارد کردن سایر علل داده می‌شود. اگرچه گرفتاری چند دستگاهی در سارکوئیدوز می‌تواند به اشکال بالینی مختلفی تظاهر یابد، تظاهر بالینی اصلی در اکثر موارد



شکل ۲۲-۱۲. آزبستوز. ضخیم شدن قابل توجه پلور احشایی که سطح خارجی و دیافراگماتیک ریه را می‌پوشاند مشاهده می‌شود. همچنین به فیبروز بینابینی منتشری که لوب تحتانی ریه را درگیر کرده است توجه نمایید.

می‌کنند.

- بیماری ناشی از غبار ذغال سنگ از آنتراکوز بدون علامت تا پنوموکونیوز ساده کارکنان ذغال سنگ (ماکول‌ها یا ندول‌های ذغال سنگ و آمفیژم مرکز لبولی) تا فیبروز وسیع پیشرونده (PMF)، که با افزایش اختلال عملکرد ریوی، افزایش فشارخون ریوی و کورپولومونل مشخص می‌شود، متغیر است.
- سیلیکوز شایع‌ترین پنوموکونیوز در سرتاسر جهان بوده و سیلیس کریستالی (مثل کوارتز) متهم اصلی است.
- تظاهرات سیلیکوز از ندول‌های سیلیکوزی بدون علامت تا PMF متغیر است. افراد مبتلا به سیلیکوز استعداد بیشتری برای ابتلا به سل دارند. ارتباط بین مواجهه با سیلیس و ایجاد کانسر ریه مورد بحث می‌باشد.
- رشته‌های آذوبست به دو شکل وجود دارند: آمفیبول‌های سخت در مقایسه با کریزوتایل‌های مارپیچی (serpentine)

نتیجه‌ای از بسیج ریوی سلول‌های $CD4+ T$ و تخلیه محیطی متعاقب آن باشد.

● هائیرگاماگلوبولینمی پلی‌کلونال، جلوه دیگری از اختلال تنظیم سلول T_H .

● نقش عوامل ژنتیکی توسط تجمعات خانوادگی و نژادی موارد بیماری و همراهی با ژنوتیپ‌های HLA خاص (مثل $HLA-A1$ و $HLA-B8$ کلاس I) مطرح شده است.

پس از پیوند ریه، در ۷۵٪ بیماران سارکوئیدوز در ریه‌های جدید عود می‌کند. در انتها «آنتی‌ژن‌های» فرضی بسیاری بعنوان عامل تحریک‌کننده سارکوئیدوز مطرح شده‌اند (نظیر؛ ویروس‌ها، مایکوباکتریوم، بورلیا، گرده گیاهان). ولی تا به امروز، هیچ مدرک روشنی وجود ندارد که نشان دهد سارکوئیدوز در اثر یک عامل عفونی بوجود می‌آید.

ریخت‌شناسی

نمای هیستوپاتولوژی تشخیصی سارکوئیدوز، بدون در نظر گرفتن عضو مبتلا، وجود گرانولوم اپی‌تلیوئید غیرپنیری می‌باشد (شکل ۲۳-۱۲) که یک تجمع مشخص و متراکم سلول‌های اپی‌تلیوئید است که بوسیله یک غلاف خارجی از سلول‌های T که عمدتاً از نوع $CD4+$ کمک‌کننده هستند احاطه شده است. سلول‌های اپی‌تلیوئید از ماکروفاژها مشتق شده و با سیتوپلاسم فراوان ائوزینوفیلیک و هسته وزیکولر مشخص می‌شوند. دیدن سلول‌های غول‌آسای چندهسته‌ای پراکنده که از اتصال ماکروفاژها بوجود آمده‌اند غیرشایع نیست. در محیط گرانولوم لایه نازکی از فیروپلاستهای لایه‌لایه وجود دارد، که با گذشت زمان، تکثیر می‌یابند و باعث رسوب کلاژن می‌شوند که کل گرانولوم را با تشکیل اسکار هیالینیزه جایگزین می‌کند. دو ویژگی میکروسکوپی دیگر گاهی در گرانولوم‌ها دیده می‌شوند: (۱) اجسام شومن^(۱)، رسوبات لایه‌لایه متشکل از کلسیم و پروتئین‌ها، و (۲) اجسام آستروئید^(۲)، انکلوزیون‌های ستاره‌ای شکلی که در داخل سلول‌های غول‌آسا قرار گرفته‌اند. وجود آنها برای تشخیص سارکوئیدوز الزامی نیست، و در گرانولوم‌هایی به سایر علل هم ممکن است دیده شوند. ندرتاً، کانون‌هایی از نکروز مرکزی ممکن است در گرانولوم‌های سارکوئید وجود داشته باشند، که وجود فرآیند عفونی را مطرح می‌کند. نکروز پنیری که مشخصه سل است وجود ندارد. ریه‌ها در ۹۰٪ بیماران در مرحله‌ای از بیماری مبتلا

لنفادنوپاتی نافی دوطرفه یا گرفتاری ریوی (یا هر دو)، قابل مشاهده در رادیوگرافی سینه، می‌باشد. درگیری پوست و چشم، هر یک در حدود ۲۵٪ موارد روی می‌دهد و گاه ممکن است بیماری با آنها تظاهر یابد.

همه‌گیرشناسی

سارکوئیدوز در سرتاسر دنیا دیده می‌شود، هر دو جنس، همه نژادها و همه گروه‌های سنی را مبتلا می‌کند. با این حال، تمایلات همه‌گیرشناختی خاص و جالبی وجود دارد، که شامل موارد زیر می‌باشند:

- بیماری بیشتر تمایل به درگیر نمودن بزرگسالان با سن کمتر از ۴۰ سال را نشان می‌دهد.
- در جوامع دانمارکی، سوئدی و بین سیاهپوستان ایالات متحده (که در آنها شیوع گرفتاری ده برابر بیش از سفیدپوستان ایالات متحده است) شیوع بالایی وجود دارد.
- سارکوئیدوز از معدود بیماری‌های ریوی است که شیوع آن در غیرسیگاری‌ها بیشتر است.

سبب‌شناسی و پاتوژنز

اگرچه سبب‌شناسی سارکوئیدوز ناشناخته باقی مانده است، شواهد متعددی مطرح می‌کنند که این یک بیماری اختلال تنظیم ایمنی در افراد مستعد از لحاظ ژنتیکی است که در معرض عوامل محیطی خاصی قرار گرفته‌اند. نقش هریک از این عوامل مسبب در ادامه بحث خلاصه شده است.

در سارکوئیدوز چندین اختلال ایمنونولوژیک مطرح‌کننده وجود پاسخ ایمنی سلولی نسبت به یک آنتی‌ژن ناشناخته هستند. محرک این فرآیند سلول‌های $CD4+ T$ کمک‌کننده می‌باشند. این ناهنجاری‌ها شامل موارد زیر هستند:

- تجمع داخل آلئولی و بینابینی سلول‌های $CD4+ T_H1$
- تکثیر اولیگوکلونال زیرگروه‌های سلول T که با آنالیز بازآرایی گیرنده سلول T مشخص شده است.
- افزایش مقدار سیتوکین‌های T_H1 مشتق از سلول‌های T نظیر $IL-2$ و $IFN-\gamma$ ، که به ترتیب سبب تکثیر سلول‌های T و فعال شدن ماکروفاژها می‌شوند.
- افزایش مقدار چند سیتوکین در محیط موضعی ($IL-8$ ، TNF ، پروتئین التهابی ماکروفاژ 1α) که بسیج بیشتر سلول‌های T و مونوسیتها را تحریک کرده و به تشکیل گرانولوم کمک می‌کنند.
- آنرژی به آنتی‌ژن‌های تست پوستی رایج مانند کاندیدا یا مشتق پروتئینی تصفیه شده (PPD)، که می‌تواند

1- Schaumann bodies

2- asteroid bodies

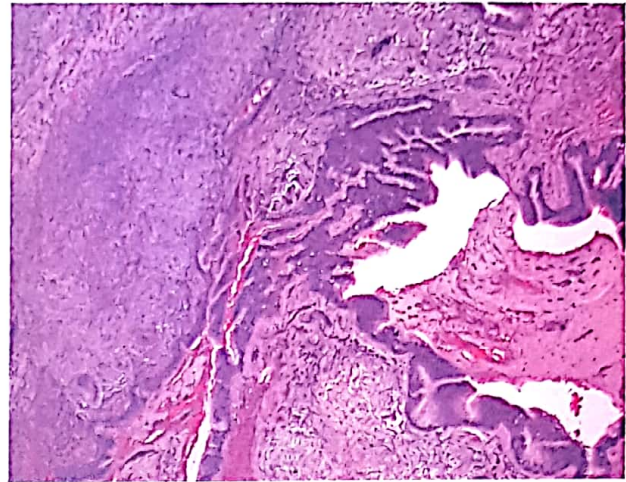
گرفتاری عصب اپتیک بروز می‌یابد. این ضایعات چشمی معمولاً با التهاب غدد اشکی و توقف اشک ریزش (سندرم سیکا) همراهند. التهاب یکطرفه یا دوطرفه پاروتید با بزرگی دردناک غدد پاروتید در کمتر از ۱۰٪ بیماران بوجود می‌آید، که برخی از آنها به سمت گزروستومی (دهان خشک) پیشرفت می‌کنند. درگیری توأم یووا و پاروتید، سندرم میکولیکز^(۴) نامیده می‌شود.

طحال ممکن است در بررسی ظاهری گرفتار بنظر نیاید، ولی در حدود سه چهارم موارد حاوی گرانولوم می‌باشد. در حدود ۱۰ درصد موارد بطور بالینی بزرگ می‌شود. در کبد ضایعات گرانولومی میکروسکوپی، معمولاً در فضاهای پورت به همان اندازه طحال دیده می‌شود، ولی هپاتومگالی یا اختلال عملکرد کبد فقط در حدود یک سوم بیماران دیده می‌شود. گرفتاری سارکوئیدی مغز استخوان در حدود ۴۰ درصد بیماران گزارش شده است، اگرچه بندرت تظاهرات آن شدید می‌باشند. سایر یافته‌ها، شامل هیپرکلسمی و هیپرکلسیوری می‌باشند. این تغییرات به علت تخریب استخوان نیستند بلکه بیشتر ناشی از افزایش جذب کلسیم ثانویه به تولید ویتامین D فعال توسط فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای موجود در گرانولوم‌ها می‌باشند.

تظاهرات بالینی

در بسیاری از مبتلایان، بیماری کاملاً بدون علامت است و در رادیوگرافی قفسه سینه بصورت آدنوپاتی دوطرفه نافی یا به عنوان یک یافته اتفاقی در اتوپسی کشف می‌شود. در سایرین، تظاهر بیماری ممکن است بصورت لنفادنوپاتی محیطی، ضایعات پوستی، گرفتاری چشمی، اسپلنومگالی یا هپاتومگالی باشد. در حدود دو سوم موارد علامت‌دار، ظهور تدریجی علائم تنفسی (نفس کم‌آوردن، سرفه خشک، یا ناراحتی مبهم زیر استرنوم) یا علائم و نشانه‌های سرشتی (تب، خستگی، کاهش وزن، بی‌اشتهایی، عرق شبانه) وجود دارد. از آنجایی که علائم بالینی معمولاً متغیر و غیرتشخیصی هستند، معمولاً به بیوپسی‌های ریه یا غدد لنفاوی متوسل می‌شویم. وجود گرانولوم‌های غیرپنیری مطرح‌کننده سارکوئیدوز است، ولی سایر علل قابل تشخیص التهاب گرانولوماتو بایستی رد شوند.

سارکوئیدوز سیری غیرقابل پیش‌بینی دارد که با ازمان پیش‌رونده یا دوره‌هایی از فعال شدن و فروکش کردن‌های متناوب



شکل ۲۳-۱۲. گرانولوم‌های غیرپنیری اطراف برونشی مشخصه سارکوئید در ریه با سلولهای غول‌آسای متعدد

می‌شوند. گرانولوم‌ها غالباً در بافت بینابینی بوجود می‌آیند تا فضاهای هوایی و بیشتر تمایل دارند در بافت همبند اطراف برونشیول‌ها، سیاهرگهای ریوی و در جنب بوجود آیند (توزیع «لنفانژتیک»). مایع شستشوی برونکوالوئولار حاوی سلول CD4+ T بسیاری است. در ۵ تا ۱۵ درصد بیماران، گرانولوم‌ها نهایتاً توسط فیبروز منتشر بینابینی جایگزین می‌شوند و باعث ایجاد ریه‌ای «کندوی عسلی» نامیده می‌شوند.

گره‌های لنفاوی نافی و اطراف تراشه در ۷۵ تا ۹۰ درصد بیماران بزرگ می‌شوند، در حالیکه یک سوم بیماران با لنفادنوپاتی محیطی تظاهر می‌یابند. این گره‌ها مشخصاً بدون درد بوده و قوامی سفت و الاستیک دارند. گره‌های لنفاوی در سارکوئیدوز برخلاف سل به «هم نمی‌چسبند»^(۱) و زخمی نمی‌شوند.

ضایعات پوستی در تقریباً ۲۵ درصد بیماران دیده می‌شوند. اریتم ندوزوم، شاه‌علامت سارکوئیدوز حاد، شامل ندولهای برجسته، قرمز و دردناک بر روی سطوح قدامی پاها می‌باشد. گرانولوم‌های سارکوئیدی در این ضایعات نادرند. برعکس، در سارکوئیدوز ندولهای مشخص بدون درد زیرجلدی نیز ممکن است بوجود آیند، که معمولاً از گرانولوم‌های متعدد غیرپنیری تشکیل یافته‌اند.

گرفتاری چشم و غدد اشکی در حدود یک پنجم تا نیمی از بیماران بوجود می‌آید. درگیری چشم بصورت ایریتیس^(۲) یا ایریدوسیکلیت^(۳) است و می‌تواند یکطرفه یا دوطرفه باشد. بدنبال آن ممکن است کدورت قرنیه، گلوکوم، و (با شیوع کمتر) از بین رفتن کامل بینایی به وجود آید. درگیری یووای خلفی نیز به صورت کوروئیدیت، رتینیت، و

1- nonmatted (nonadherent)

2- Iritis

3- Iridocyclitis

4- Mikulicz syndrome

جدول ۵-۱۲. علل انتخابی پنومونیت افزایش حساسیتی

سندرم	تماس	آنتی ژن ها
آنتی ژن های قارچی و باکتریایی		
ریه کشاورزان	یونجه کپک زده	میکروپلی سپورافنی (Microspora Faeni)
باگازوز (Bagassosis)	نیشکر (تفاله نیشکر) کپک زده	اکتینوماست های گرمادوست
بیماری پوست افرا (Maple bark disease)	پوست افرای کپک زده	کریپتوستروما کورتیکاله (Cryptostroma corticale)
ریه مرطوب کننده ها (Humidifier)	مرطوب کننده بخار سرد	اکتینوماست های گرمادوست، اوتروباسیدیوم پالوان (Aureobasidium)
ریه کارگران آبجوسازی (malt worker's)	جو کپک زده	آسپرژیلوس کلاواتوس (Pullulans aspergillus clavatus))
ریه پنیرشویان (cheeze washer's)	پنیر کپک زده	پنی سیلیوم کازئی (Penicillium casei)
فرآورده های حشره ای		
ریه آسیابانان (Miller's Lung)	حبوبات آلوده به غبار	سیتوفیلوس گراناریوس (سن گندم) (Sitophilus granarius)
فرآورده های حیوانی		
ریه کبوتربازان	ترشحات کبوترها	پروتئین های سرمی در ترشحات کبوتران
مواد شیمیایی		
ریه کارگران صنایع شیمیایی	صنایع شیمیایی	تری متیلک آنهیدرید، ایزوسیانات ها

می دهد و همراه با تشکیل گرانولوم و فیبروز بینابینی می باشد.

پنومونیت افزایش حساسیتی

پنومونیت افزایش حساسیتی بیماری التهابی با واسطه ایمنی ریه است که عمدتاً آلوئولها را گرفتار می کند و بنابراین آلوئولیت آلرژیک نامیده می شود. در اکثر موارد یک بیماری شغلی ناشی از افزایش حساسیت نسبت به آنتی ژن های استنشاقی نظیر یونجه کپک زده است (جدول ۵-۱۲). برخلاف آسم برونشی، که برونش ها کانون آسیب با واسطه ایمنی هستند، در پنومونیت افزایش حساسیتی آسیب در سطح آلوئول ها است. بنابراین، این بیماری غالباً بصورت یک بیماری تحدیدی ریه با کاهش ظرفیت انتشار، قابلیت اتساع ریه، و حجم کلی ریه تظاهر می یابد. تماس های شغلی متعددند، ولی سندرم های ایجاد شده یافته های بالینی و آسیب شناختی یکسانی داشته و احتمالاً اساس پاتوفیزیولوژی آنها بسیار مشابه هم است.

شواهد متعددی وجود دارند که مطرح می کنند پنومونیت افزایش حساسیتی یک بیماری با واسطه ایمنی است:

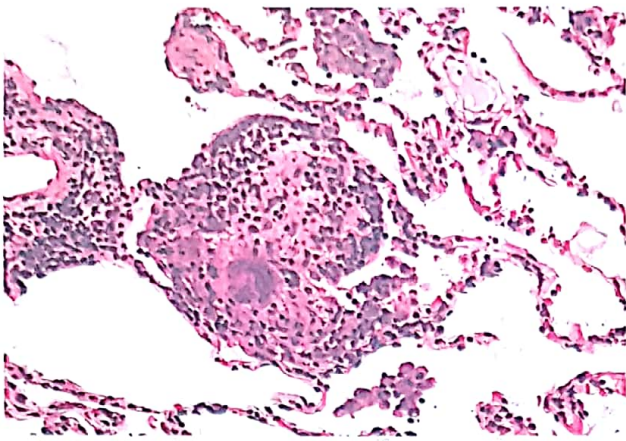
- نمونه های شست و شوی برونکوآلوئولر همیشه افزایش تعداد لنفوسیت های T با هر دو فنوتیپ CD4+ و CD8+ را نشان می دهند.

مشخص می شود. این فروکش کردن ها می توانند خودبخود صورت گرفته یا با درمان استروئیدی ایجاد شوند و معمولاً دائمی هستند. در کل، ۶۵ تا ۷۰ درصد بیماران مبتلا، بدون عارضه یا با حداقل عارضه بهبود می یابند. در ۲۰ درصد دیگر اختلال عملکرد دائمی ریه یا اختلال بینایی بوجود می آید. از ۱۰ تا ۱۵ درصد باقی مانده، اکثرشان به علت فیبروز پیشرونده ریه و کورپولمونال می میرند.

خلاصه

سارکوئیدوز

- سارکوئیدوز یک بیماری چند دستگاهی با علت ناشناخته است، نمای هیستوپاتولوژی تشخیصی، وجود گرانولوم های غیر پنییری در بافت های مختلف می باشد.
- اختلالات ایمنولوژیک عبارتند از سطوح بالای سلول های CD4+ T در ریه و ترشح موضعی سایتوکاین های وابسته به TH1 از قبیل IFN- γ و IL-2.
- تظاهرات بالینی عبارتند از بزرگ شدن غدد لنفاوی، گرفتاری چشمی (سندرم سیکا [چشم خشک]، ایریتیس، یا ایریدوسیکلitis)، ضایعات پوستی (اریتم نودوزوم، ندول های زیرپوستی بدون درد) و درگیری احشایی (کبد، پوست، مغز استخوان). گرفتاری ریوی در ۹۰٪ موارد رخ



شکل ۲۴-۱۲. پنومونیت افزایش حساسیت و نمای بافت شناسی. گرانولوم های بینابینی که به طور شل و سست شکل گرفته اند و التهاب مزمن مشخصه بیماری هستند.

مشخص می شوند. این بیماری های متنوع در کل منشأ ایمونولوژیک داشته اما اتیولوژی آنها ناشناخته است. ائوزینوفیلی های ریوی به دسته های زیر تقسیم بندی می شوند:

- پنومونی ائوزینوفیلی حاد به همراه نارسایی تنفسی که با شروع سریع تب، تنگی نفس، هیپوکسی و ارتشاح ریوی منتشر در رادیوگرافی قفسه سینه مشخص می شود. مایع حاصل از شستشوی برونکوالوئولار به صورت معمول حاوی بیش از ۲۵٪ ائوزینوفیل می باشد. این بیماری به کورتیکواستروئیدها به سرعت پاسخ می دهد.
- ائوزینوفیلی ریوی ساده (سندرم لوفلر)، با ضایعات ریوی گذرا، ائوزینوفیلی خون و یک سیر بالینی خوش خیم مشخص می شود. تیغه های آلوئولی به واسطه ارتشاح حاوی ائوزینوفیل ها و گاهی سلول های غول پیکر ضخیم می شود.
- ائوزینوفیلی گرمسیری، ناشی از عفونت با میکروفلاریا و پارازیت های کرمی می باشد.
- ائوزینوفیلی ثانویه، که به عنوان مثال همراه با آسم، آلرژی های دارویی و اشکال خاصی از واسکولیت ها دیده می شود.
- پنومونی ائوزینوفیلی مزمن ایدیوپاتیک با تجمعات لنفوسیت ها و ائوزینوفیل ها داخل دیواره تیغه ها و فضاهای آلوئولی و به صورت معمول در محیط ریه مشخص می شود. این بیماری با تب بالا، تعریق شبانه و تنگی نفس همراه است. این بیماری با رد سایر علل ائوزینوفیلی ریوی، تشخیص داده می شود.

- اکثر بیماران مبتلا به پنومونیت افزایش حساسیتی دارای آنتی بادی های رسوب دهنده اختصاصی در سرمشان هستند و با استفاده از ایمونوفلورسانس وجود کمپلمان و ایمونوگلوبولین ها در داخل دیواره عروق نشان داده شده است، که باز هم نشان دهنده واکنش افزایش حساسیت نوع III است. نهایتاً، وجود گرانولوم های غیرپنیری در دو سوم بیماران دارای این اختلال مطرح کننده نقش واکنش افزایش حساسیت نوع IV است.

به طور خلاصه، پنومونیت افزایش حساسیتی یک پاسخ با واسطه ایمنی نسبت به یک آنتی ژن خارجی با دخالت هر دو نوع واکنش افزایش حساسیت کمپلکس ایمنی و نوع تأخیری است.

ریخت شناسی

تصویر هیستوپاتولوژی هر دو شکل حاد و مزمن پنومونیت افزایش حساسیت شامل: ارتشاح تکه های سلول های تک هسته ای در بافت بینابینی ریه، که مشخصاً در اطراف برونشیول ها شدیدتر است، می باشد. لنفوسیت ها غالبند ولی پلاسماسل ها و سلول های اپی تلیوئید نیز وجود دارند. در اشکال حاد بیماری، تعداد متغیری از نوتروفیل ها هم ممکن است دیده شوند. در بیش از دو سوم موارد گرانولوم های غیرپنیری بینابینی، معمولاً در اطراف برونشیول ها وجود دارند (شکل ۲۴-۱۲). در موارد مزمن پیشرفته، فیبروز منتشر بینابینی بوجود می آید.

تظاهرات بالینی

پنومونیت افزایش حساسیتی هم می تواند به صورت یک واکنش حاد با تب، سرفه، تنگی نفس و علائم و نشانه های جسمی، ۴ تا ۸ ساعت پس از تماس تظاهر یابد یا به شکل یک بیماری مزمن با شروع تدریجی سرفه، تنگی نفس، ضعف و کاهش وزن مشخص گردد. در شکل حاد بیماری، تشخیص معمولاً بدلیل ارتباط زمانی بین بروز علائم و تماس با آنتی ژن دخیل، واضح است. اگر تماس با آنتی ژن پس از حمله حاد بیماری خاتمه یابد، رفع کامل علائم ریوی در عرض چند روز روی می دهد. ناتوانی در حذف آنتی ژن دخیل از محیط منجر به بیماری ریوی بینابینی مزمن برگشتناپذیر می گردد.

ائوزینوفیلی ریوی

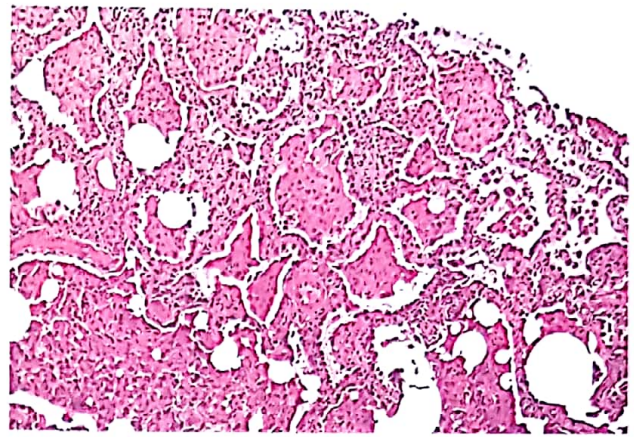
تعدادی از موارد درگیری های بالینی و پاتولوژیک ریوی با ارتشاح و فعال شدن ائوزینوفیل ها به همراه سطوح بالای IL-5 آلوئولی

بیماری‌های ریوی با منشأ عروقی

آمبولی، خونریزی و انفارکتوس ریوی

لخته‌های خونی که سرخرگ‌های ریوی بزرگ را مسدود می‌کنند، تقریباً همیشه منشأ آمبولی دارند. بیش از ۹۵٪ تمام آمبولی‌های ریوی از ترومبوس‌های درون سیاهرگ‌های بزرگ عمقی قسمت‌های تحتانی پا، که معمولاً از سیاهرگ پوپلیتال و سیاهرگ‌های بزرگتر بالای آن منشأ می‌گیرند، برمی‌خیزند. در ایالات متحده، ترومبوآمبولی سبب حدود ۵۰,۰۰۰ مرگ در سال می‌شود. حتی اگر مستقیماً کشنده نباشد، می‌تواند سیر سایر بیماری‌ها را پیچیده‌تر کند. شیوع واقعی آمبولی غیرکشنده ریوی نامشخص است. بدون شک برخی از موارد آمبولی در خارج بیمارستان و در بیماران سرپایی روی می‌دهد که در اینها آمبولی‌ها کوچک و از نظر بالینی خاموش هستند، حتی در بین بیماران بستری، بیش از یک سوم قبل از مرگ تشخیص داده نمی‌شوند. اطلاعات به دست آمده براساس اتوپسی در مورد بروز آمبولی ریوی تفاوت‌های بسیاری را نشان می‌دهند و از ۱٪ در جمعیت کلی بستری در بیمارستان تا ۳۰٪ در افرادی که به دنبال سوختگی شدید، تروما یا شکستگی فوت می‌کنند، متغیر است.

عواملی که بیمار را نسبت به ترومبوز وریدی در پاها مستعد می‌سازد، در فصل ۳ بحث گردید، اما عوامل خطر ذیل مهمترین و برترین‌ها هستند: (۱) استراحت طولانی در بستر (مخصوصاً به همراه بی‌حرکتی پاها)؛ (۲) جراحی، خصوصاً جراحی ارتوپدی زانو و مفصل ران؛ (۳) ترومای شدید (شامل: سوختگی‌ها یا شکستگی‌های متعدد)؛ (۴) نارسایی احتقانی قلب؛ (۵) در زنان، دوره نزدیک زایمان یا مصرف داروهای ضد بارداری خوراکی با محتوای بالای استروژن؛ (۶) سرطان منتشر؛ و (۷) اختلالات اولیه افزایش انعقادپذیری (به عنوان مثال، فاکتور ۵ لیدن) (فصل ۳). عواقب پاتوفیزیولوژیک ترومبوآمبولی در ریه عمدتاً به اندازه آمبولی، که خود تعیین کننده اندازه سرخرگ ریوی مسدود است، و وضعیت قلبی ریوی بیمار وابسته می‌باشد. انسداد آمبولیک سرخرگ ریوی دو تأثیر مهم در پی دارد: (۱) افزایش فشار سرخرگ ریوی در اثر انسداد جریان و، احتمالاً، اسپاسم عروقی ناشی از مکانیسم‌های نوروزنیک و / یا آزاد شدن واسطه‌ها (نظیر ترومبوکسان A₂، سروتونین)، و (۲) ایسکمی پارانشیم ریوی دیستال به محل انسداد. بنابراین، انسداد یک رگ اصلی سبب افزایش ناگهانی فشار سرخرگ ریوی، کاهش برون‌ده قلبی، نارسایی سمت راست قلب (کورپولمونال حاد)، یا حتی مرگ



شکل ۲۵-۱۲. پنومونی بینابینی تغلسی. تجمع تعداد زیادی از ماکروفاژها در فضاهای آلوئولی که همراه با ضخیم شدن و فیبروز مختصر دیواره‌های آلوئول می‌باشد، وجود دارد.

بیماری‌های بینابینی مرتبط با سیگارکشیدن

نقش سیگارکشیدن در ایجاد بیماری‌های ریوی انسدادی (آمفیزم و برونشیت مزمن) بحث شده است. سیگارکشیدن با بیماری‌های ریوی بینابینی یا تحدیدی نیز همراهی دارد. پنومونی بینابینی تغلسی^(۱) (DIP) و برونشولیت تنفسی دو نمونه از بیماری‌های ریوی بینابینی مرتبط با سیگارکشیدن می‌باشند. برجسته‌ترین نمای بافت‌شناختی DIP تجمع تعداد زیادی ماکروفاژ با سیتوپلاسم فراوان حاوی پیگمان قهوه‌ای چرک (ماکروفاژهای سیگاری‌ها) در فضاهای هوایی می‌باشد (شکل ۲۵-۱۲). تیغه‌های آلوئولی به واسطه ارتشاح التهابی مختصر (معمولاً لنفوسیت‌ها) ضخیم شده‌اند، فیبروز بینابینی خفیف است. عملکرد ریوی، اختلال تحدیدی خفیفی را نشان می‌دهد. بیماران مبتلا به DIP به صورت معمول، پیش‌آگهی خوبی داشته و به درمان با کورتیکواستروئید و قطع سیگار، پاسخ عالی می‌دهند. برونشولیت تنفسی، ضایعه بافت‌شناختی شایعی در سیگاری‌هاست و با حضور ماکروفاژهای پیگمانته داخل مجرا مشابه DIP مشخص می‌شود ولی توزیع آنها به صورت "متمرکز بر برونشول" (انشعابات اول و دوم برونشول‌های تنفسی) می‌باشد. فیبروز دور برونشیولی خفیف دیده می‌شود. همانند DIP، بیماران درگیر با شروع تدریجی تنگی نفس و سرفه خشک و تخفیف علائم بعد از قطع سیگار تظاهر می‌یابند.

1- Desquamative interstitial pneumonia



شکل ۲۶-۱۲. آمبولی زینی شکل بزرگ از سیاهرگ رانی که به شکل زینی بر روی سرخرگهای ریوی اصلی راست و چپ سوار شده است.

لوب‌های تحتانی را گرفتار می‌کنند، و بیش از نیمی از موارد متعدّدند. آنها مشخصاً گوه‌ای شکل هستند، به طوری که قاعده‌شان در سطح جنب قرار گرفته و رأسشان به سمت ناف ریه قرار دارد. انفارکت‌های ریوی معمولاً هموراژیک هستند و در مراحل اولیه بصورت مناطق برجسته، قرمز - آبی می‌باشند (شکل ۲۷-۱۲). سطح جنب مجاور معمولاً بوسیله‌ی اغزودای فیبرینی پوشیده شده است. اگر رگ مسدود قابل تشخیص باشد، معمولاً در نزدیکی رأس منطقه انفارکته دیده می‌شود. در عرض ۴۸ ساعت، گویچه‌های سرخ شروع به لیز می‌کنند، و انفارکتوس رنگ پریده شده، و سرانجام با تولید هموسیدرین، قرمز - قهوه‌ای می‌شود. با گذشت زمان، در حاشیه ضایعه جایگزینی با بافت فیبرو بصورت یک منطقه محیطی خاکستری - سفید بوجود می‌آید و نهایتاً انفارکتوس را به منطقه‌ای از اسکار، تبدیل می‌کند. در بررسی بافت شناسی، شاه علامت انفارکت‌های تازه، نکروز انعقادی پارانشیم ریه و خونریزی است.

تظاهرات بالینی

عواقب بالینی ترومبوآمبولی ریه به شکل زیر خلاصه شده است:

- می‌شود. معمولاً هیپوکسمی بوجود می‌آید، که در اثر ساز و کارهای متعددی است:
 - پرفیوژن مناطقی از ریه که دچار آتلکتازی شده‌اند. در منطقه ایسکمیک، کلاپس آلوئولی بوجود می‌آید که باعث کاهش تولید سورفاکتانت و درد ناشی از آمبولی که سبب کاهش حرکت قفسه سینه می‌شود، است؛ علاوه بر این، مقداری از جریان خون ریوی مجدداً از مسیر مناطقی از ریه که بطور طبیعی تهویه کمی دارند عبور می‌کند.
 - کاهش برون ده قلبی سبب افزایش اختلاف بین اشباع اکسیژن سرخرگی - سیاهرگی می‌شود.
 - از طریق سوراخ بیضی باز، که در ۳۰ درصد افراد طبیعی وجود دارد، شنت شدن راست به چپ خون صورت گیرد.
 - اگر عروق کوچکتر مسدود شوند، کمتر فاجعه آمیز است، و حتی ممکن است از نظر بالینی مخفی بماند.
- بخاطر آوری که ریه‌ها نه تنها بوسیله شراین ریوی بلکه توسط شراین برونشی و مستقیماً از طریق هوای آلوئولی نیز اکسیژنه می‌شوند. بنابراین، نکروز ایسکمیک (انفارکتوس) بیشتر استثناء است تا این که قانون باشد، و در ۱۰٪ بیماران دچار ترومبوآمبولی به وقوع می‌پیوندد. این حالت فقط زمانی بوجود می‌آید که اختلالی در عملکرد قلبی یا جریان خون برونشی وجود داشته باشد، یا منطقه‌ای از ریه که در خطر است، به علت وجود بیماری زمینه‌ای ریه تهویه کافی نداشته باشد.

ریخت شناسی

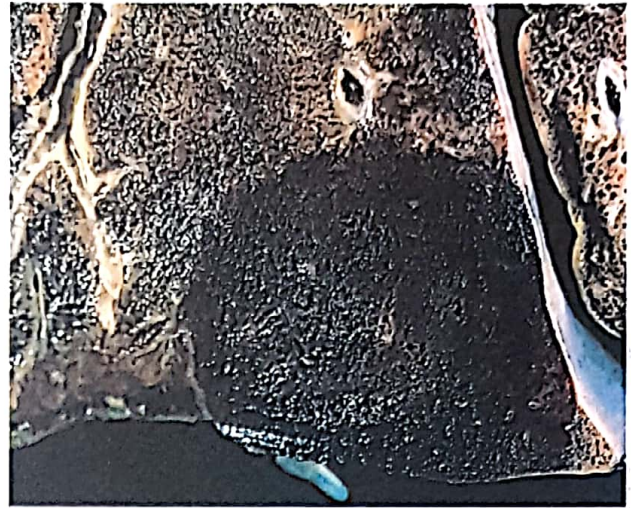
همانطور که ملاحظه شد، عواقب ریخت شناسی آمبولی ریوی، به اندازه توده آمبولیک و وضعیت عمومی جریان خون بستگی دارد. یک آمبولی بزرگ در سرخرگ اصلی ریوی یا شاخه‌های اصلی آن قرار می‌گیرد یا بصورت زینی در محل دو شاخه شدن آن بصورت آمبولی زینی شکل^(۱) گیر می‌کند (شکل ۲۶-۱۲). مرگ در اثر هیپوکسی یا نارسایی حاد سمت راست قلب (کورپولمونال حاد) بقدری ناگهانی است که زمانی برای ایجاد تغییرات ریخت شناسی در ریه وجود ندارد. آمبولی‌های کوچکتر در شراین کوچک و متوسط ریه قرار می‌گیرند. در صورت کفایت گردش خون و جریان خون سرخرگ برونشی، حیات پارانشیم ریه حفظ می‌شود، ولی خونریزی آلوئولی ممکن است در اثر بروز آسیب ایسکمیک در سلولهای اندوتلیال روی دهد.

با به مخاطره افتادن وضعیت قلبی عروقی، که مثلاً در نارسایی احتقانی قلب ممکن است رخ دهد، انفارکتوس بوجود می‌آید. هرچه انسداد آمبولیک محیطی تر باشد، خطر بالاتر انفارکتوس وجود دارد. حدود سه چهارم کل انفارکت‌ها

1- saddle embolus

مستعدکننده، یک آمبولی کوچک و بی ضرر می تواند خبر از آمبولی بزرگتر بدهد، و در بیمارانی که یک آمبولی ریوی داشته اند، شانس بروز دومی ۳۰ درصد است. درمان پروفیلاکتیک شامل ضد انعقاد، زود راه افتادن بیماران پس از اعمال جراحی یا پس از زایمان، و پوشیدن جوراب های الاستیک، فشردن متناوب ساق پا با روش های پنوماتیک و ورزش های ایزومتریک پا در بیماران بستری است. بیمارانی که آمبولی ریوی دارند درمان ضد انعقادی می گیرند. بیمارانی که آمبولی ریوی خیلی بزرگ دارند، کاندید درمان ترومبولیتیک می باشند.

اشکال غیر ترومبوزی آمبولی ریوی، شامل چند شکل غیر شایع، ولی بالقوه کشنده، نظیر آمبولی هوا، چربی، و مایع آمنیوتیک (فصل ۳) می باشند. سوء مصرف داخل وریدی داروها معمولاً با آمبولی اجسام خارجی به داخل عروق ریز ریوی همراه است؛ وجود تری سیلیکات منیزیم (تالک) در ترکیب داخل وریدی، واکنش گرانولومی را در بافت بینابینی یا عروق ریوی برمی انگیزد. درگیری بافت بینابینی می تواند منجر به فیبروز شود، ولی درگیری عروق ریوی سبب افزایش فشار خون ریوی می گردد. کریستال های تالک باقیمانده را می توان با استفاده از نور پلاریزه در داخل گرانولوم ها نشان داد. آمبولی مغز استخوان (وجود عناصر خونساز و چربی در داخل جریان خون ریوی) ممکن است پس از ترومای شدید و در بیمارانی که ثانویه به کم خونی داسی شکل، انفارکتوس استخوان پیدا می کنند به وجود آید.



شکل ۲۷-۱۲. یک انفارکت ریوی همورازیک نسبتاً گوه ای شکل و کوچک که اخیراً روی داده است.

- از آنجایی که اکثر آمبولی های ریوی (۶۰ تا ۸۰ درصد) کوچکند از نظر بالینی بدون علامتند، توده آمبولیک سریعاً در اثر فعالیت فیبرینولیتیک از بین می رود، و تا این کار انجام شود جریان خون برونشی حیات پارانشیم ریه گرفتار را تداوم می بخشد.
- در ۵ درصد موارد زمانی، که بیش از ۶۰ درصد کل عروق ریوی در اثر یک آمبولی بزرگ یا آمبولی های کوچک متعدد، و همزمان مسدود می گردند، مرگ ناگهانی، نارسایی حاد سمت راست قلب (کورپولمونال حاد)، یا کلاپس قلبی عروقی (شوگ) ممکن است رخ دهد. آمبولی حجیم ریه یکی از معدود علل مرگ آنی و فوری، حتی پیش از آنکه بیمار احساس درد سینه یا تنگی نفس کند می باشد.
- انسداد شاخه های نسبتاً کوچک تا متوسط ریوی (۱۰ تا ۱۵ درصد موارد) که شاخه های انتهایی هستند در صورتی که مقداری نارسایی گردش خون وجود داشته باشد سبب انفارکتوس ریه می شود. به طور معمول بیمارانی که چنین انفارکتوسی را متحمل می شوند، تنگی نفس را نشان می دهند.
- در گروه کوچک ولی قابل توجهی از بیماران (کمتر از ۳ درصد از موارد را شامل می شوند)، آمبولی های متعدد و مکرر منجر به بروز افزایش فشار خون ریوی، اضافه بار مزمن بر روی سمت راست قلب (کورپولمونال مزمن)، و با گذشت زمان، اسکروز عروق ریوی همراه با بدتر شدن پیشرونده تنگی نفس می شوند.

معمولاً آمبولی ها پس از حمله حاد اولیه بهبود می یابند. آنها منقبض شده، و فعالیت فیبرینولیتیک داخلی می تواند منجر به لیز کامل لخته شود. با این حال، در حضور یک عامل زمینه ای

خلاصه

آمبولی ریوی

- تقریباً تمام ترومبوز های بزرگ سرخرگ ریوی، منشأ آمبولی دارند و معمولاً از سیاهرگ های عمقی قسمت های تحتانی پا منشأ می گیرند.
- عوامل خطر عبارتند از استراحت طولانی در بستر، جراحی پا، ترومای شدید، CHF، ضد بارداری های خوراکی (مخصوصاً آنهایی که محتوای استروژن زیادی دارند)، سرطان منتشر و علل ژنتیکی افزایش انعقاد پذیری.
- اکثریت آمبولی ها (۶۰ تا ۸۰ درصد) از نظر بالینی خاموش بوده و تعداد کمی (۵٪) ایجاد کورپولمونال حاد، شوک یا مرگ ("آمبولی های زینی شکل" بزرگ) کرده و بقیه منجر به انفارکتوس ریه می شوند.
- خطر عود، زیاد است.

افزایش فشار خون ریوی

گردش خون ریوی به صورت طبیعی، مقاومت کمی دارد به

● در جریان افزایش فشارخون اولیه ریوی، مخصوصاً در شکل نادر خانوادگی، مسیر پیام‌رسانی $TGF-\beta$ به عنوان واسطهٔ کلیدی اختلال عملکرد سلول‌های اندوتلیوم و عضلات صاف عمل می‌کند. جهش ردهٔ زایا در گیرندهٔ پروتئین مورفوژنیک استخوان نوع ۲ (BMPR2)^(۱) (یک پروتئین سطح سلول که به انواع لیگاندهای مسیر $TGF-\beta$ متصل می‌شود) در ۵۰٪ موارد خانوادگی دیده می‌شود. محصول ژن BMPR2 دارای اثرات مهاری بر روی تکثیر می‌باشد. بنابراین جهش‌های همراه با از دست‌رفتن عملکرد منجر به تکثیر غیرطبیعی اندوتلیوم عروق و عضلات صاف ریوی می‌گردد. در این حالت تکثیر سلول‌های اندوتلیوم، مونوکلونال بوده که نشانگر اساس ژنتیکی به عنوان منشأ آن می‌باشد. البته تمام افراد دارای جهش ردهٔ زایا BMPR2 به افزایش فشارخون اولیه ریوی مبتلا نمی‌شوند و این امر وجود ژن‌های تعدیل‌کننده^(۲) که نفوذ این فنوتیپ خاص را تحت تأثیر قرار می‌دهد، را مطرح می‌کند.

● مطالعاتی که بر روی اشکال تک‌گیر افزایش فشارخون اولیه ریه انجام شده، به نقش احتمالی ژن حامل سروتونین (5HTT) اشاره دارد. تکثیر سلول‌های عضلانی صاف بعضی از بیماران مبتلا به هیپرتانسیون ریوی اولیه در مواجهه با سروتونین یا سرم، افزایش می‌یابد. فرض بر این است که پلی‌مورفیسم ژنتیکی 5HTT منجر به افزایش بروز پروتئین حامل روی عضلات صاف عروق و تکثیر آنها می‌گردد.

طوری که فشار خون ریوی فقط حدود یک هشتم فشارخون سیستمیک می‌باشد. افزایش فشارخون ریوی (زمانی که فشارخون متوسط ریوی به یک پنجم فشارخون سیستمیک یا بیشتر می‌رسد) اغلب ثانویه به کاهش سطح مقطع بستر عروقی ریه یا افزایش جریان خون عروق ریوی می‌باشد. علل افزایش فشارخون ثانویه عبارتند از:

- بیماری ریوی انسدادی یا بینایی مزمن: که همراه با تخریب پارانشیم ریه و کاهش مویرگ‌های آلوئولی می‌باشد. این امر منجر به افزایش مقاومت سرخرگ ریوی و به صورت ثانویه، افزایش فشارخون سرخرگی می‌گردد.
- آمبولی‌های مکرر ریوی، حضور این آمبولی‌ها منجر به کاهش سطح مقطع عملکردی بستر عروقی ریه شده که به نوبه خود باعث افزایش مقاومت عروقی می‌گردد.
- بیماری قلبی پیشین، به عنوان نمونه تنگی میترال که منجر به افزایش فشار دهلیز چپ، افزایش فشار وریدهای ریوی و در نهایت افزایش فشارخون سرخرگ ریوی می‌گردند. شنت‌های مادرزادی چپ به راست دلیل دیگر افزایش ثانویه فشارخون ریوی می‌باشند.

به ندرت، افزایش فشارخون ریوی زمانی که تمام علل شناخته شدهٔ افزایش فشار خون ریوی کنار گذاشته شده‌اند وجود دارد، که به این حالت افزایش فشارخون شریانی اولیه یا ایدیوپاتیک ریوی می‌گویند. اکثریت این موارد به صورت تک‌گیر اتفاق می‌افتد و فقط ۶٪ آنها خانوادگی بوده و الگوی توارث اتوزومی غالب دارند.

پاتوژنز

برطبق نظریهٔ رایج، اختلال عملکرد سلول‌های اندوتلیال ریوی و/یا عضلات صاف عروقی علت زمینه‌ای احتمالی بیشتر اشکال افزایش فشارخون ریوی می‌باشند.

- در جریان افزایش فشار خون ثانویه ریوی، اختلال عملکرد سلول اندوتلیال در نتیجه اختلالات زمینه‌ای (مثل آسیب برشی و مکانیکی ناشی از افزایش جریان خون در شنت‌های چپ به راست یا آسیب بیوشیمیایی ناشی از فیبرین در ترومبوآمبولی‌های مکرر) ایجاد می‌گردد. اختلال عملکرد سلول‌های اندوتلیال تولید عوامل متسع‌کنندهٔ عروق (مثل اکسید نیتریک، پروستاگلندین) را کاهش می‌دهد. در حالی که منجر به افزایش ساخت واسطه‌های منقبض‌کنندهٔ عروقی همانند اندوتلین می‌گردد. به علاوه، عوامل رشد و سایتوکاین‌های تولید شده منجر به القا مهاجرت و تکثیر عضلات صاف عروق و ایجاد ماتریکس خارج سلولی می‌گردند.

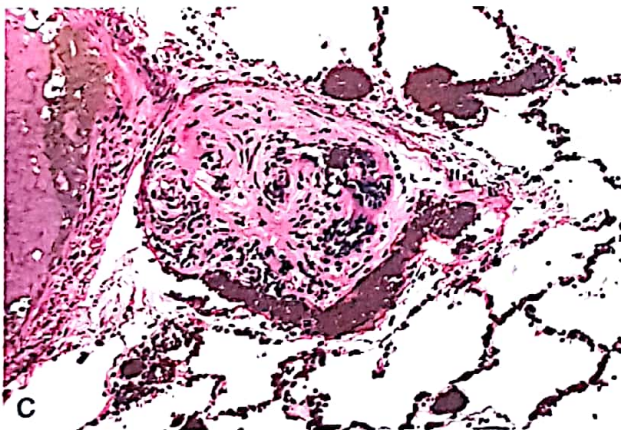
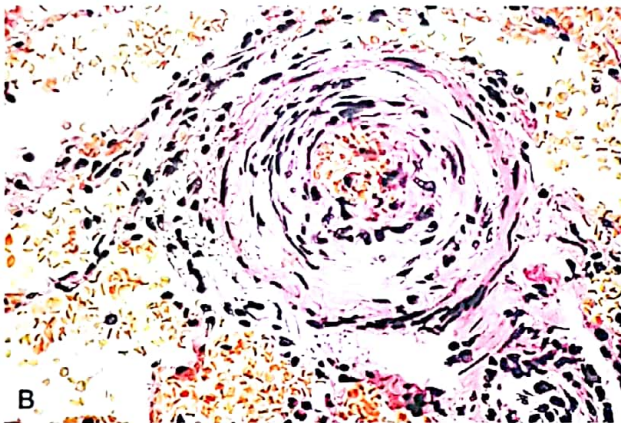
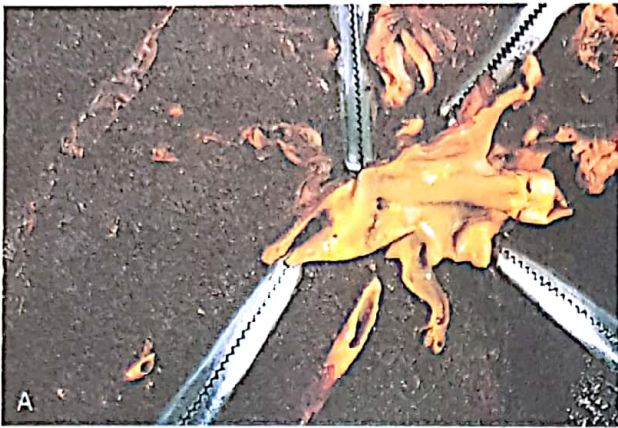
ریخت‌شناسی

تغییرات رنگی در تمام اشکال افزایش فشارخون ریوی (اولیه و ثانویه)، کل درخت سرخرگی را گرفتار می‌کند (شکل ۲۸-۱۲) و عبارتند از: (۱) در رگهای الاستیک اصلی، آتروم‌هایی مشابه آتروم‌های آترواسکلروز سیستمیک بوجود می‌آید، (۲) در سرخرگهای عضلانی با اندازه متوسط، تکثیر سلول‌های عضلانی انتیما (myointimal) و سلول‌های عضلانی صاف، منجر به ضخیم شدن انتیما و مدیا و تنگی مجرا می‌شود و (۳) در سرخرگهای کوچکتر و آرتریول‌ها، ضخیم شدن، هیپرتروفی مدیا، و دوتایی شدن مجدد^(۳) غشاهای الاستیک داخلی و خارجی رخ می‌دهد. در این رگها، ضخامت دیواره ممکن است از قطر مجرا، که گاهی تا حد انسداد کامل تنگ می‌شود، بیشتر شود. افراد دچار افزایش فشارخون شریانی

1- Bone morphogenetic protein receptor type 2

2- modifier genes

3- reduplication



شکل ۱۲-۲۸. تغییرات عروقی در جریان افزایش فشارخون ریوی. (A) تصویر ماکروسکوپی آتروم، این یافته معمولاً محدود به عروق بزرگ می‌باشد. (B) هیپرتروفی مشخص مدیا. (C) ضایعه پلکسی‌فرم مشخصه افزایش فشارخون ریوی پیشرفته که در سرخرگ‌های کوچک دیده می‌شود.

ریخت‌شناسی

ریه‌ها سنگین شده و دارای مناطقی از تراکم قرمز - قهوه‌ای به علت خونریزی منتشر آلوئولی می‌باشند. بررسی میکروسکوپی، نکروز موضعی دیواره‌های آلوئولی همراه با خونریزی داخل آلوئولی، ضخیم‌شدن فیبروی تیغه‌ها، و پنوموسیت‌های هایپرتروفی شده تیپ II را نشان می‌دهد.

ریوی ایدیوپاتیک، ضایعات پلکسی‌فرم شاخصی دارند، که در آنها تکثیر اندوتلیال، مجاری متعددی را داخل شرائین کوچک در محلی که آنها از یک شریان متوسط منشعب می‌گردند، تشکیل می‌دهند.

تظاهرات بالینی

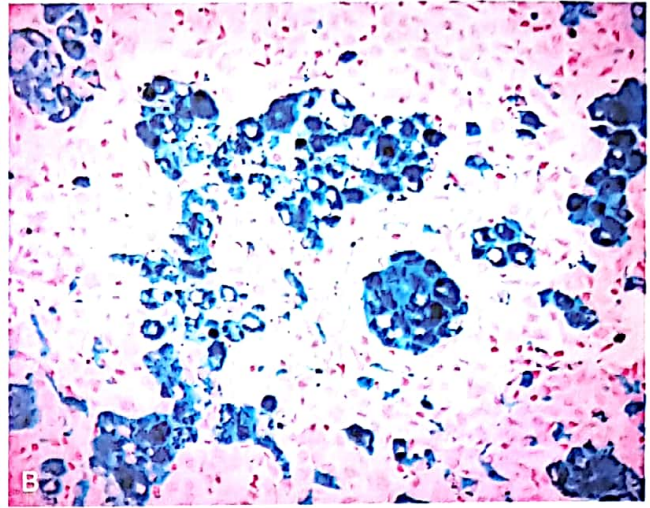
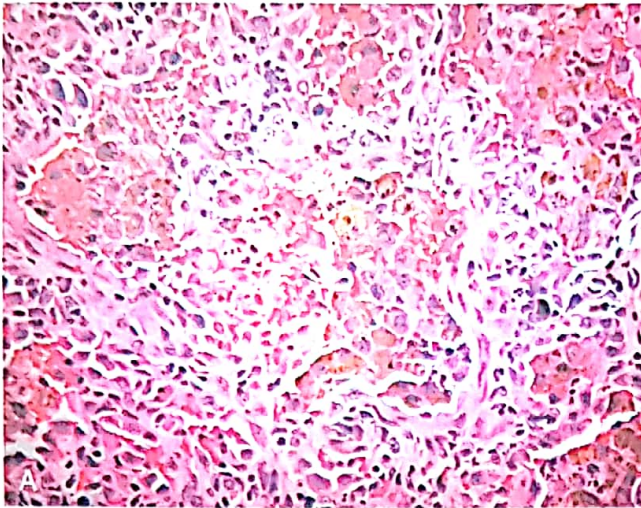
افزایش فشارخون ثانویه رگ‌های ریوی در هر سنی می‌تواند بوجود آید. تظاهرات بالینی منعکس‌کننده بیماری زمینه‌ای، معمولاً ریوی یا قلبی می‌باشند که با تشدید نارسایی تنفسی و اضافه‌بار سمت راست قلب همراهند. از طرف دیگر، افزایش فشارخون اولیه ریوی، تقریباً همیشه در افراد جوان، و بیشتر در خانمها دیده می‌شود، و با خستگی، سنکوپ (به ویژه در هنگام فعالیت)، تنگی نفس فعالیتی، و بعضاً درد سینه مشخص می‌گردد. سرانجام نارسایی شدید تنفسی و سیانوز به وجود می‌آید و مرگ در اثر نارسایی سمت راست قلب (کورپولمونل جبران نشده) در عرض ۲ تا ۵ سال پس از تشخیص ایجاد می‌شود. با استفاده از گشادکننده‌های رگی و عوامل آنتی‌ترومبوتیک می‌توان دیسترس تنفسی را تا حدی کاهش داد، و انفوزیون‌های مداوم پروستاگلندین ممکن است عمر را طولانی کنند (ماه‌ها تا سال‌ها)، ولی پیش‌آگهی بیماری بدون پیوند ریه شوم است.

سندرم‌های خونریزی‌دهنده منتشر آلوئولی

در حالی که خونریزی ریوی، علل «ثانویه» متعددی دارد (پنومونی باکتریایی نکروزان، احتقان سیاهرگی غیرفعال، استعداد به خونریزی)، سندرم‌های خونریزی‌دهنده منتشر آلوئولی شامل گروهی از بیماری‌های «اولیه» با واسطه ایمنی می‌باشند که به صورت تریاد همپتزی، آنمی، و ارتشاح منتشر ریوی بروز می‌کنند.

سندرم گودپاسچر

سندرم گودپاسچر، سر دسته بیماری‌های این گروه، بیماری ناشایع ولی شگفت‌آوری است که با گلودرولونفریت تکثیری و معمولاً سریعاً پیشرونده (فصل ۱۳) و پنومونیت بینابینی همورازیک مشخص می‌شود. هم ضایعات کلیوی و هم ریوی در اثر وجود آنتی‌بادی‌هایی بر ضد قسمت غیرکلاژنی زنجیره α_3 کلاژن نوع IV ایجاد می‌شوند. این آنتی‌بادی‌ها را می‌توان در سرم بیش از ۹۰ درصد بیماران شناسایی کرد.



شکل ۲۹-۱۲. A، نمونه بیوپسی ریه بیمار مبتلا به سندرم خونریزی منتشر آلوتولی، تعداد زیادی ماکروفاژ حاوی هموسیدرین داخل آلوتولی را در زمینه تیغه‌های ضخیم و فیبروزه نشان می‌دهد. B، بافت با آبی پروس، یک رنگ آمیزی آهن، رنگ آمیزی شده است، که هموسیدرین فراوان داخل سلولی را نشان می‌دهد.

آنژییت ریوی و گرانولوماتوز (گرانولوماتوز وگنر)

بیش از ۸۰٪ بیماران دچار گرانولوماتوز وگنر (WG)، تظاهرات ریوی یا دستگاه تنفس فوقانی را زمانی در طول دوره بیماریشان بروز می‌دهند، که در فصل ۹ توضیح داده شده است. ما اینجا، تظاهرات ریوی برجسته را فهرست می‌کنیم. ضایعات ریوی به وسیله ترکیبی از واسکولیت نکروزان (آنژییت) و التهاب گرانولوماتویی نکروزان پارانشیم مشخص می‌گردند. تظاهرات WG می‌تواند شامل نشانه‌های دستگاه تنفسی فوقانی (سینوزیت مزمن، خون‌دماغ، پارگی بینی) و هم علایم و نشانه‌های ریوی (سرفه، هموپتیزی، درد قفسه سینه) باشد. PR3-ANCA، در نزدیک به ۹۵٪ از موارد وجود دارند (فصل ۹).

عفونت‌های ریوی

عفونت‌های ریوی به شکل پنومونی مسئول یک ششم تمام مرگ‌ها در ایالات متحده می‌باشند. این مسئله خیلی شگفت‌آور نیست زیرا (۱) سطوح آبی‌تلیالی ریه‌ها به طور مداوم در معرض چندین لیتر هوای آلوده با سطوح متنوعی از میکروب‌ها قرار دارد، (۲) فلور نازوفارنکس، حتی در افراد سالم، مرتب در حین خواب آسپیره می‌شود، و (۳) سایر بیماری‌های شایع ریوی، پارانشیم ریه را مستعد درگیری با ارگانیسم‌های مهاجم می‌کنند. پارانشیم طبیعی ریه به علت مجموعه‌ای از ساز و کارهای دفاعی ایمنی و غیرایمنی در دستگاه تنفسی که از نازوفارنکس شروع شده و در تمام مسیر تافضاهای هوایی آلوتولی ادامه می‌یابد استریل باقی می‌ماند (شکل ۳۰-۱۲).

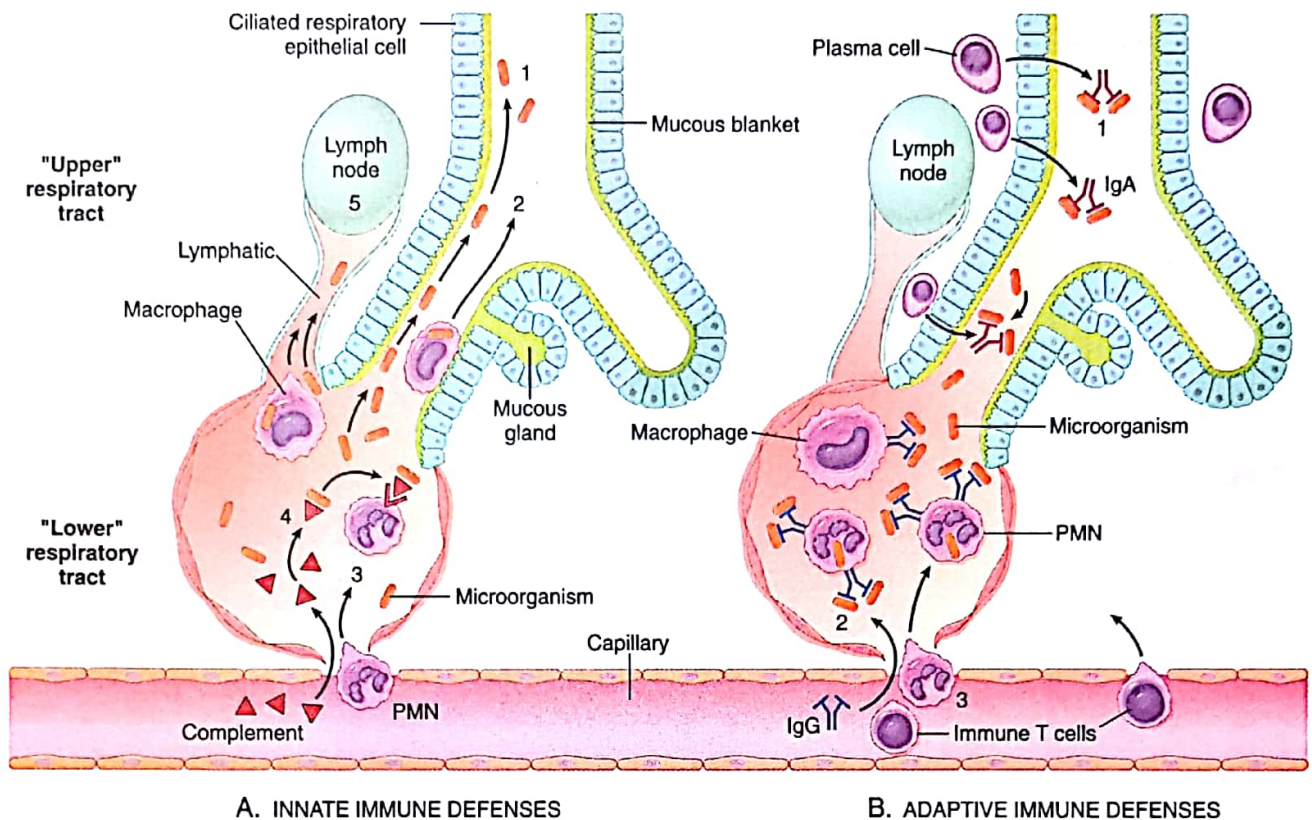
علیرغم کثرت مکانیسم‌های دفاعی، امکان رخنه در این

وجود هموسیدرین، چه در داخل ماکروفاژها یا به صورت خارج سلولی، مشخصه بیماری است و نشان‌دهنده حملات قبلی خونریزی است (شکل ۲۹-۱۲). طرح مشخص رسوب خطی ایمونوگلوبولین (معمولاً IgG، گاهی IgA یا IgM) یافته تشخیصی ویژه در نمونه بیوپسی‌های کلیه است (فصل ۱۳) که ممکن است در طول تیغه‌های آلوتولی نیز دیده شود.

پلاسمافرز و درمان سرکوب کننده ایمنی پیش‌آگهی این بیماری را که زمانی شوم بود، به طور قابل ملاحظه‌ای بهبود بخشیده است. تعویض پلاسما آنتی‌بادی‌های دخیل را خارج می‌کند، و درمان تضعیف‌کننده ایمنی تولید آنتی‌بادی را مهار می‌کند. در صورت شدیدبودن بیماری کلیوی، سرانجام پیوند کلیه مورد نیاز خواهد بود.

هموسیدروز ایدیوپاتیک ریوی

هموسیدروز ایدیوپاتیک ریوی، یک بیماری نادر با اتیولوژی نامعین است که تظاهرات ریوی و نماهای بافت‌شناسی آن مشابه چیزی است که در سندرم گودپاسچر وجود دارد، اما در آن بیماری کلیوی و آنتی‌بادی در گردش ضد غشاء پایه وجود ندارد. اکثر موارد در کودکان رخ می‌دهد، اگرچه در بزرگسالان هم گزارش شده است که پیش‌آگهی بهتری دارند. با درمان استروئیدی و سرکوبگر سیستم ایمنی، بقاء به طور قابل ملاحظه‌ای از عدد تاریخی ۲/۵ سال افزایش یافته است؛ بنابراین، اتیولوژی با واسطه ایمنی منطقی به نظر می‌رسد.



A. INNATE IMMUNE DEFENSES

B. ADAPTIVE IMMUNE DEFENSES

شکل ۳۰-۱۲. ساز و کارهای دفاع ریه. A، سدهای دفاعی ذاتی بر علیه عفونت‌ها؛ ۱، در ریه طبیعی برداشت اجرام میکروبی به گیرافتادن در پوشش مخاطی و برداشت از طریق دستگاه مخاطی - مژه‌ای بالابرنده بستگی دارد، (۲) فاگوسیتوز توسط ماکروفاژهای آلوئولی که می‌توانند با مهاجرت به دستگاه مخاطی - مژه‌ای بالابرنده ارگانیسم‌ها را برداشت و نابود کنند، (۳) فاگوسیتوز و کشتن توسط نوتروفیل‌هایی که به علت عوامل مترشح از ماکروفاژها به محل کشیده شده‌اند، (۴) کمپلمان سرمی می‌تواند وارد آلوئول شود و پس از فعال شدن از مسیر آلترناتیو و تولید C3b که نقش اپسونین را دارد، فاگوسیتوز را تسهیل کند، (۵) اجرام شامل آنهایی که توسط ماکروفاژها بلعیده شده‌اند ممکن است به غدد لنفاوی برسند و واکنش ایمنی را تحریک کنند. B، ساز و کارهای اضافی در ریه پس از ایجاد ایمنی تطابقی؛ ۱) IgA ترشح شده می‌تواند مانع چسبندگی میکروارگانیسم‌ها به پوشش راههای هوایی فوقانی شود، (۲) در راههای هوایی تحتانی آنتی‌بادی‌های سرمی (IgG, IgM) در مایع پوشاننده آلوئولی وجود دارند. این آنتی‌بادی‌ها، کمپلمان را از مسیر کلاسیک، به طور مؤثرتری فعال می‌کنند که به تولید C3b منجر می‌شود (نشان داده نشده است). به علاوه IgG اپسونین است، (۳) تجمع سلولهای T ایمنی برای کنترل عفونت ناشی از ویروسها و سایر میکروارگانیسم‌های داخل سلولی مهم است. PMN، سلول‌های پلی‌مورفونوکلر.

هستند با ساز و کار ایمنی دفاعی میزبان تداخل کرده و عفونت را تسهیل می‌کنند. به عنوان مثال، استعمال سیگار عمل پاکسازی مخاطی - مژکی و فعالیت ماکروفاژهای ریوی را مختل می‌کند، و الکل نه تنها با مختل کردن رفلکس‌های سرفه و اپی‌گلوتیک، خطر آسپیراسیون را افزایش می‌دهد، بلکه در حرکت و کموتاکسی نوتروفیل‌ها نیز مداخله می‌کند.

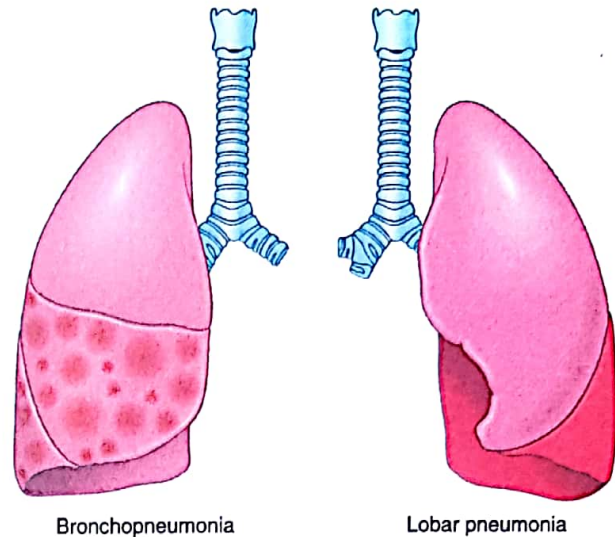
تعریف پنومونی بطور کلی عبارتست از هرگونه عفونت ریه. تظاهر بالینی می‌تواند به صورت یک بیماری بالینی حاد و برق‌آسا یا بصورت یک بیماری مزمن با سیر طولانی‌تر تظاهر یابد. طیف بافت‌شناختی پنومونی می‌تواند از اگزودای فیبرینی چرکی آلوئولی که در پنومونی‌های باکتریایی حاد دیده می‌شود، تا ارتشاح تک‌هسته‌ای بینابینی در پنومونی‌های ویروسی و سایر

سد وجود دارد، که حتی افراد سالم را مستعد عفونتها می‌کند. نقایص ایمنی ذاتی (شامل نقایص نوتروفیل‌ها و کمپلمان) و ایمنی هومورال معمولاً سبب افزایش بروز عفونت‌های ناشی از باکتری‌های پیوزن می‌شوند. به عنوان مثال، نشان داده شده است که بیماران دارای جهش‌هایی در MyD88 - پروتئین تطبیق‌گر کاهش دهنده بسیاری از رسپتورهای شبه Toll (حسگرهای میکروبی در ایمنی ذاتی) - نسبت به عفونت‌های پنوموکوکی نکروزان (و نه بیشتر عفونت‌های دیگر) به شدت حساس و مستعدند. از طرف دیگر نقایص ایمنی با واسطه سلول TH1، اساساً منجر به افزایش عفونت‌های ناشی از میکروبهای داخل سلولی نظیر مایکوباکتریوم‌های آتیبیک می‌گردند. علاوه بر اختلالات ارثی، جنبه‌های متعددی که مربوط به شیوه زندگی

جدول ۶-۱۲. سندرم‌های پنومونی و پاتوژن‌های دخیل

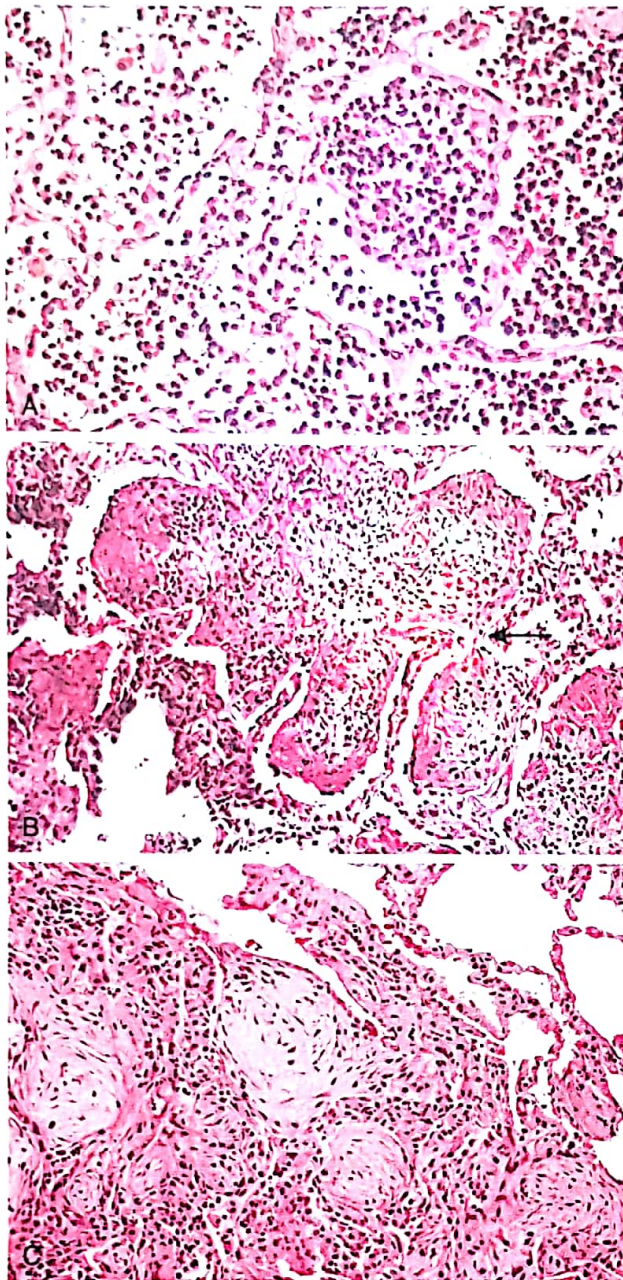
پنومونی حاد اکتسابی از جامعه	
استرپتوکوک پنومونیه	
هموفیلوس آنفلوانزا	
موراکسلا کاتارالیس	
استافیلوکوک اورئوس	
لژیونلا پنوموفیلا	
انتروباکتریاسه (کلبسیلا پنومونیه) و گونه‌های سودومونا	
پنومونی آتیبیک اکتسابی از جامعه	
مایکوپلاسما پنومونیه	
گونه‌های کلامیدیا (کلامیدیا پنومونیه، کلامیدیا پسیتاسی، کلامیدیا تراکوماتیس)	
کوکسیلا بورنتی (تب Q)	
ویروس‌ها: ویروس سنسیشیال تنفسی، متاپنوموویروس انسانی، ویروس پاراآنفلوانزا (بچه‌ها)، آنفلوانزا A و B (بالغین)، آدنوویروس (سربازان)	
پنومونی بیمارستانی	
باسیل‌های گرم منفی متعلق به انتروباکتریاسه (گونه‌های کلبسیلا، سراشیا مارسنس، اشرشیاکولی) و گونه‌های سودومونا	
استافیلوکوک اورئوس (غالباً مقاوم به پنی‌سیلین)	
پنومونی آسپیراسیون	
فلور دهانی بی‌هوازی (باکتری‌ها، پروتلا ^۱ ، فوزوباکتریوم، پیتواستریتوکوک)، مخلوط با باکتری‌های هوازی (استرپتوکوک پنومونیه، استافیلوکوک طلایی، هموفیلوس آنفلوانزا، و سودومونا آئروژینوزا)	
پنومونی مزمن	
نوکار دیا	
اکتینومایسس	
گرانولوماتوز: مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و مایکوباکتریوم‌های آتیبیک، هیستوپلازما کپسولاتوم، کوکسیدیوئیدس ایمیتیس، بلاستوماایسس درماتیتیدیس	
پنومونی تکروردهنده و آبسه ریوی	
باکتری‌های بی‌هوازی (شدیداً شایع) با یا بدون عفونت مخلوط با هوازی‌ها	
استافیلوکوک طلایی، استرپتوکوک پیوژن، کلبسیلا پنومونیه و نوع ۳ پنوموکوکوس (ناشایع)	
پنومونی در افراد دچار سرکوب ایمنی	
سیتومگالوویروس	
پنوموسیستیس ژیرووسی	
کمپلکس مایکوباکتریوم اویوم (MAC)	
آسپرژیلوس مهاجم	
کاندیدایاز مهاجم	
اجرام قارچی، ویروسی و باکتریایی معمول (در بالا فهرست شده‌اند)	

1. Prevotella



شکل ۳۱-۱۲. توزیع تشریحی پنومونی لوبار و برونکوپنومونی

پنومونی‌های آتیبیک، تا گرانولوم و کایتاسیون که در بسیاری از پنومونی‌های مزمن دیده می‌شود متغیر باشد. پنومونی‌های حاد باکتریایی، می‌توانند به یکی از دو طرح آناتومیک و رادیوگرافیک، که تحت عنوان برونکوپنومونی و پنومونی لوبار نامیده می‌شوند ظاهر یابند. برونکوپنومونی به انتشار تکه‌ای التهاب اشاره می‌کند که معمولاً بیش از یک لوب را مبتلا می‌کند (شکل ۳۱-۱۲). این طرح ناشی از عفونت اولیه برونش‌ها و برونشول‌ها با گسترش به آلوئول‌های مجاور می‌باشد. برعکس، در پنومونی لوبار تمام فضاهای هوایی یک قسمت از لوب یا تمام آن بطور یکسان از آگزودا پر می‌شود به طوری که در رادیوگرافی بصورت تراکم لوبار یا سگمنتال قابل مشاهده است (شکل ۳۱-۱۲). استرپتوکوک پنومونیه مسئول بیش از ۹۰ درصد پنومونی‌های لوبار است. افتراق و مرز آناتومیک بین پنومونی لوبار و برونکوپنومونی گاهی ممکن است مبهم باشد زیرا (۱) بسیاری از ارگانیس‌ها باعث عفونتی می‌شوند که با هریک از دو طرح انتشار می‌توانند ظاهر یابند و (۲) در رادیولوژی افتراق برونکوپنومونی پیوسته (confluent) از پنومونی لوبار مشکل است. بنابراین، بهتر است پنومونی‌ها را با براساس عامل سبب‌شناختی اختصاصی، یا در صورتی که هیچ پاتوژنی ایزوله نشد، براساس زمینه بالینی که عفونت در آن رخ می‌دهد تقسیم‌بندی کنیم. روش اخیر فهرست پاتوژن‌های احتمالی را به منظور تجویز درمان تجربی، بسیار محدود می‌کند. پنومونی می‌تواند در هفت زمینه بالینی متمایز بوجود آید و پاتوژن مربوطه برای هر گروه اختصاصی است که در جدول ۶-۱۲ خلاصه شده است.



شکل ۱۲-۳۲. پنومونی حاد. مویرگ‌های محققن سپتال و اگزودای گسترده نوتروفیلی در آلوئول‌ها نمایانگر مرحله کبدی شدن قرمز است. شبکه‌های فیبرینی هنوز تشکیل نشده‌اند. (B) سازمان‌یابی اولیه اگزودای داخل آلوئولی، در مناطقی که از طریق سوراخ‌های Kohn (پیکان) به هم متصل می‌شوند، ایجاد می‌گردد. (C) پنومونی سازمان‌یافته پیشرفته، تغییر شکل اگزودا به توده‌های فیبرومیکسوئید غنی از ارتشاح ماکروفاژها و فیبروبلاست‌ها نشان داده شده است.

باکتریهای فراوان در آلوئول‌ها می‌تواند دیده شود. در عرض چند روز، مرحله کبدی شدن قرمز رخ می‌دهد، که در آن لوب ریه قوام کبدی می‌یابد؛ فضاهای آلوئولی پر از نوتروفیلها، گویچه‌های سرخ و فیبرین می‌شوند (شکل

پنومونی‌های حاد اکتسابی از جامعه

اکثر پنومونی‌های حاد اکتسابی از جامعه منشأ باکتریال دارند. معمولاً، بیماری به دنبال عفونت ویروسی دستگاه تنفسی فوقانی ایجاد می‌شود. شروع بیماری ناگهانی بوده، و با تب بالا، لرز، درد جنبی قفسه صدی و سرفه خلط‌دار با خلط موکوسی چرکی آغاز گشته، بندرت بیماران هموپتزی دارند. استرپتوکوک پنومونیه (یعنی پنوموکوک) شایعترین علت پنومونی حاد اکتسابی از جامعه است، و لذا، پنومونی پنوموکوکی به عنوان سردسته این گروه شرح داده شده است.

عفونت‌های استرپتوکوک پنومونیه

عفونت‌های پنوموکوکی در زیرمجموعه‌ای از بیماران با شیوع بیشتری رخ می‌دهد: (۱) آنها که بیماری زمینه‌ای مزمن مثل CHF، دیابت، و یا COPD دارند، (۲) آنها که نقایص مادرزادی یا اکتسابی ایمنوگلوبولینها (مثلاً همراه با سندرم نقص ایمنی اکتسابی [AIDS]) را دارند، و (۳) آنها که عملکرد کاهش یافته طحال دارند یا فاقد طحال می‌باشند (مثل کم‌خونی داسی شکل یا به دنبال طحال‌برداری). در گروه اخیر، چنین عفونت‌هایی محتمل‌تر است زیرا طحال دارای بیشترین تعداد سلول‌های فاگوسیت‌کننده بوده و عضو عمده مسؤول حذف پنوموکوک از خون است. همچنین، طحال ارگانی مهم برای تولید آنتی‌بادی‌هایی بر علیه پلی‌ساکاریدهاست، که آنتی‌بادی‌های محافظتی غالب بر علیه باکتری‌های کپسول‌دار می‌باشند.

ریخت‌شناسی

همراه با عفونت پنوموکوکی ریه هریک از طرح‌های پنومونی لوبار یا برونکوپنومونی، ممکن است رخ دهد، که مورد اخیر در دو انتهای طیف سنی بسیار شایع‌تر است. بدون در نظر گرفتن توزیع پنومونی، و از آنجا که عفونت‌های پنوموکوکی ریه معمولاً در اثر آسپیراسیون فلور حلقی کسب می‌شوند (در ۲۰٪ از بالغین پنوموکوک در حلق موجود است)، لوب‌های تحتانی و یا لوب میانی راست بیشتر مبتلا می‌شوند.

پیش از کشف آنتی‌بیوتیک‌ها، پنومونی پنوموکوکی تمام یا تقریباً تمامی لوب‌ها را مبتلا می‌کرد و در ۴ مرحله تکامل می‌یافت: احتقان، کبدی شدن قرمز، کبدی شدن خاکستری و بهبودی. درمان آنتی‌بیوتیکی زودرس سبب توقف یا تغییر این فرآیند نمادین می‌شود.

در طی مرحله اول، یعنی احتقان، لوب(های) مبتلا سنگین، قرمز و اسفنجی بوده و از نظر بافت‌شناسی، احتقان عروقی همراه با مایع پروتئینی، نوتروفیل‌های پراکنده و

پلورال شیوع کمتری از نوع لوبار دارد. از نظر بافت شناسی، این واکنش متشکل از اگزودای چرکی کانونی است که برونش ها، برونشیولها و فضاهاى آلوئولی مجاور را پر می کند. با درمان مناسب، بهبود کامل ریه یک قانون برای هر دو شکل پنومونی پنوموکوکی است، ولی در موارد نادری، ممکن است عوارضی رخ دهد: (۱) تخریب بافتی و نکروز به تشکیل آبسه منجر شود، (۲) تجمع مواد چرکی در حفره جنبی، ایجاد آمپیم کند، (۳) سازمان یابی اگزودای داخل آلوئولی سبب تبدیل نواحی از ریه به بافت فیروز توپر شود، و (۴) انتشار باکتری می سبب مننژیت، آرتریت، یا اندوکاردیت عفونی شود. عوارض در عفونت با سروتیپ ۳ پنوموکوک شایعتر است.

بررسی نمونه خلط رنگ آمیزی شده با گرم، گامی مهم در تشخیص پنومونی حاد می باشد. حضور تعداد بیشماری از دیپلوکوک های نیزه ای شکل و گرم مثبت تیپیک، شاهد خوبی برای پنومونی پنوموکوکی است؛ قابل توجه اینکه، به هر حال استرپتوکوک پنومونیه قسمتی از فلور داخلی است بنابراین نتایج مثبت کاذب ممکن است در این روش به دست آیند. جداسازی پنوموکوک از کشت خون، اختصاصی تر است، در طول مراحل اولیه بیماری، کشت های خون ممکن است در ۳۰-۲۰٪ افراد دارای پنومونی مثبت شوند. در هر زمان ممکن، حساسیت آنتی بیوتیکی باید سنجیده شود. واکسن های تجاری پنوموکوک حاوی پلی ساکاریدهای کپسولی سروتیپ های شایع باکتری در دسترس می باشند، و کارآمدی ثابت شده آنها، استفاده شان را در افراد در معرض خطر برای عفونت های پنوموکوکی الزامی می سازد (مطالب قبلی را رؤیت فرمایید).

پنومونی های ایجاد شده توسط سایر پاتوژن های مهم

سایر ارگانیسم هایی که به طور شایع در ایجاد پنومونی حاد اکتسابی از جامعه دخال دارند شامل موارد زیر می باشند:

هموفیلوس انفلوانزا

- هر دو شکل کپسول دار و بدون کپسول از علل شایع پنومونی های اکتسابی از جامعه هستند. نوع کپسول دار باعث ایجاد پنومونی های شدید و تهدیدکننده حیات در کودکان می شود که اغلب پس از عفونت های تنفسی ویروسی اتفاق می افتد.



شکل ۳۳-۱۲. نمای ظاهری پنومونی لوبی باکیدی شدن خاکستری. لوب تحتانی به صورت یکنواخت دچار تراکم شده است.

۳۲۸-۱۲). در مرحله بعد، کبدی شدن خاکستری، ریه خشک، خاکستری و سفت است که علت آن لیز شدن گویچه های سرخ و باقی ماندن اگزودای فیبرینی چرکی در آلوئول ها است (شکل ۳۲B-۱۲ و ۳۳-۱۲). بهبودی^(۱) در موارد بدون عارضه رخ داده، که با هضم آنزیمی اگزودای موجود در آلوئول ها جهت ایجاد بقایای نیمه مایع و گرانولر که توسط ماکروفاژها، جذب و بلعیده شده، با سرفه خارج شده یا با رشد فیبروبلاست ها به داخل آن سازمان یابی می شود، مشخص می گردد (شکل ۳۲C-۱۲). واکنش جنبی (پلوریت فیبرینی یا فیبرینی چرکی) ممکن است به صورت مشابهی بهبود یافته و یا دستخوش سازمان یابی شود و باعث ضخیم شدن فیبروزی یا چسبندگی دایمی گردد.

در طرح برونکو پنومونی، کانون های تراکم التهابی توزیع تکه ای در یک یا چند لوب دارند، که اغلب دوطرفه و در قاعده قرار دارند. ضایعات تکامل یافته، قطری ۳-۴ سانتی متر داشته، نسبتاً برجسته بوده و رنگ خاکستری - قرمز تا زرد دارند، ممکن است تجمع این نواحی در موارد شدید رخ داده و نمای تراکم لوبار را ایجاد کند. نسج ریوی که در مجاورت نواحی متراکم قرار دارد معمولاً پر خون و ادماتو است، ولی نواحی وسیع بینابینی معمولاً حالت طبیعی دارند. درگیری

پسودومونا آئروژینوزا

- اگرچه به علت همراهی آن با عفونتهای بیماران مبتلا به فیبروز کیستیک، در این مبحث با عفونتهای اکتسابی از جامعه شرح داده می‌شود، پسودومونا آئروژینوزا در شرایط بیمارستانی بسیار متداول تر است (بعداً توضیح داده خواهد شد).
- پنومونی پسودومونایی در بیماران دچار نوتروپنی، معمولاً ثانویه به شیمی‌درمانی؛ در بیماران با سوختگی‌های وسیع؛ و بیمارانی که نیازمند تهویه مکانیکی هستند، نیز متداول می‌باشد.
- پسودومونا آئروژینوزا در محل عفونت توانایی تهاجم به عروق خونی و گسترش خارج ریوی متعاقب را داراست؛ باکتری می پسودومونایی بیماری برق‌آسایی است و مرگ اغلب در طول چند روز رخ می‌دهد.
- بررسی بافت‌شناسی، نکروز انعقادی پارانشیم ریوی را همراه با ارگانیسم‌هایی که به جدار عروق خونی نکروزه تهاجم کرده‌اند، نشان می‌دهد (واسکولیت پسودومونایی).

لژیونلا پنوموفیلا

- لژیونلا پنوموفیلا، عامل بیماری لژیونر است که عنوانی برای انواع اسپورادیک و اپیدمیک پنومونی به شمار می‌رود که توسط این ارگانیسم ایجاد می‌شود. تب پونتیاک نیز عفونت مرتبط خود محدودشونده دستگاه تنفسی فوقانی است، که توسط لژیونلا پنوموفیلا ایجاد شده و تظاهرات بیماری دستگاه تنفس تحتانی (مانند پنومونی) را ندارد.
- لژیونلا پنوموفیلا در محیط‌های آبی مصنوعی، مثل برج‌های خنک‌کننده و دستگاه‌های ذخیره‌ای آب آشامیدنی، توانایی رشد دارد. روش انتقال می‌تواند تنفس ارگانیسم‌ها به صورت آئروسل و یا اسپیراسیون آب آشامیدنی آلوده باشد.
- پنومونی لژیونلایی در بیمارانی که عوامل زمینه‌سازی چون بیماری‌های قلبی، ایمونولوژیک، کلیوی، یا خونی دارند شایع است. دریافت‌کنندگان بافت‌های پیوندی بویژه مستعد هستند.
- پنومونی لژیونلایی می‌تواند بسیار شدید باشد، و اغلب نیاز به بستری شدن دارد، و افراد با سرکوب ایمنی میزان مرگ و میر در حد ۵۰-۳۰٪ دارند.
- تشخیص سریع با یافتن آنتی‌ژنهای لژیونلا در ادرار و یا بواسطه یک تست آنتی‌بادی فلورسانت مثبت در نمونه خلط داده می‌شود. کشت روش تشخیصی استاندارد، باقی مانده است. تست‌های بر پایه PCR می‌توانند در موارد آتیپیک بر روی ترشحات برونش استفاده شوند.

- بزرگسالانی که در معرض خطر ایجاد عفونت می‌باشند شامل مبتلایان به بیماری‌های مزمن ریوی مثل برونشیت مزمن، فیبروز کیستیک، و برونشکتازی هستند. هموفیلوس آنفلوآنزا شایع‌ترین علت باکتریال تشدید حاد COPD است.
- هموفیلوس آنفلوآنزا کپسول‌دار نوع b در گذشته از علل مهم اپیگلوتیت و مننژیت چرکی در کودکان بود. اما واکسیناسیون بر ضد این ارگانیسم در شیرخوارگی باعث کاهش قابل ملاحظه این خطر شده است.
- موراکسلا کاتارالیس
- موراکسلا کاتارالیس به طور روزافزونی به عنوان عامل پنومونی باکتریایی، بویژه در افراد مسن شناخته شده است.
- دومین عامل شایع پنومونی باکتریال است که سبب تشدید حاد COPD در بالغین مبتلا می‌شود.
- موراکسلا کاتارالیس به همراه پنوموکوک و هموفیلوس آنفلوآنزا، یکی از سه علت شایع اوتیت میانی (عفونت گوش میانی) در کودکان است.

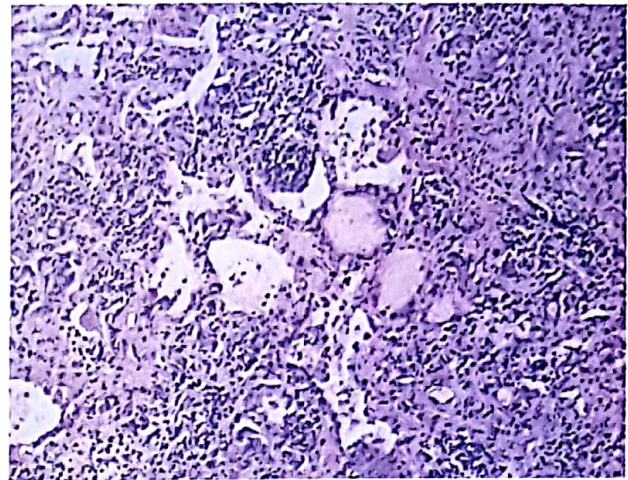
استافیلوکوک طلائی

- استافیلوکوک اورئوس (طلایی) یک علت مهم پنومونی باکتریایی ثانویه در کودکان و بالغین سالم، بدنال یک بیماری تنفسی ویروسی است (مثل سرخک در کودکان و آنفلوآنزا هم در بالغین و هم در کودکان).
- پنومونی استافیلوکوکی با بروز بالایی از عوارض، مثل آبسه‌های ریه و آمپیم همراه است.
- پنومونی استافیلوکوکی که به همراه اندوکاردیت سمت راست قلب رخ می‌دهد، یک عارضه خطرناک سوء مصرف مواد داخل وریدی است.
- همچنین علتی مهم برای پنومونی بیمارستانی است (بعداً شرح داده خواهد شد).

کلبسیلا پنومونیه

- کلبسیلا پنومونیه شایع‌ترین عامل پنومونی باکتریایی گرم منفی است.
- پنومونی مرتبط با کلبسیلا اغلب در افراد ناتوان و دچار سوءتغذیه بویژه در الکی‌های مزمن دیده می‌شود.
- خلط ژلاتینی و غلیظ، مشخص‌کننده است زیرا این ارگانیسم مقدار فراوانی از یک پلی‌ساکارید کپسولی چسبناک تولید می‌کند، که بیمار ممکن است در خارج نمودن آن با سرفه کردن مشکل داشته باشد.

آنچه در پنومونی باکتریال وجود دارد دیده شود. آسیب و ریزش پوشش تنفسی سبب مهار عمل پاکسازی مژه‌های مخاطی شده و زمینه‌ساز عفونت ثانویه باکتریال می‌شود. عفونتهای ویروسی دستگاه تنفس به عنوان عامل ایجاد این عارضه به خوبی شناخته شده‌اند. در شیرخواران، افراد مسن، بیماران دچار سوءتغذیه، الکلیسم، و بیماران دچار سرکوب ایمنی، عفونت شدیدتر دستگاه تنفس تحتانی دیده می‌شود. جای تعجب نیست که ویروس‌ها و مایکوپلاسمها به طور غالب در طغیان‌های عفونت در بیمارستان‌ها دخالت دارند.



ریخت‌شناسی

بدون در نظر گرفتن علت، طرح‌های ریخت‌شناسی پنومونی‌های آتیپیک مشابه می‌باشند. این فرآیند می‌تواند تکه‌ای بوده، و یا تمام لوبها را به صورت یک‌طرفه یا دوطرفه مبتلا سازد. از نظر ماکروسکوپی، نواحی مبتلا قرمز - آبی، محتقن، و دارای کریپتاسیون مختصر هستند. در بررسی بافت‌شناختی، واکنش التهابی به طور عمده محدود به دیواره آلئول‌ها است (شکل ۳۴-۱۲). تیغه‌ها پهن شده و ادماتو هستند؛ آنها معمولاً حاوی ارتشاح التهابی تک‌سلولی لنفوسیتها، هیستوسیتها و ندرتاً، پلاسماسل‌ها هستند. در مقایسه با پنومونی باکتریال، فضاهای آلئولی در پنومونی آتیپیک مشخصاً فاقد اغزودای سلولی‌اند. در موارد شدید، ممکن است آسیب بسیار شدید و منتشر آلئولی با تولید غشاء هیالین دیده شود. در موارد خفیف‌تر و بدون عارضه، فروکش کردن بیماری با بازسازی ساختار طبیعی همراه است. عفونت باکتریایی ثانویه، همانگونه که انتظار هم می‌رود، به یک نمای بافت‌شناختی مختلط منجر می‌شود.

شکل ۳۴-۱۲. پنومونی ویروسی. دیواره‌های ضخیم شده آلئولی با لنفوسیت‌ها و تعدادی پلاسماسل که به داخل فضاهای آلئولی ریخته‌اند، انفیلترة گشته‌اند. به ادم آلئولی موضعی در مرکز و فیبروز زودرس در بالا سمت راست توجه کنید.

پنومونی‌های آتیپیک اکتسابی از جامعه

واژه «پنومونی آتیپیک اولیه» اولین بار برای توصیف بیماری تنفسی حاد تب‌دار که با تغییرات التهابی تکه‌ای ریه‌ها، که بیشتر محدود به سپتاهای آلئولی و بافت بینابینی ریه بود، به کار رفت. نام‌گذاری «آتیپیک» بیانگر تولید خلط متوسط، فقدان یافته‌های فیزیکی دال بر تراکم نسج ریه، افزایش متوسط تعداد سلول‌های سفید خون و فقدان اغزودای آلئولی می‌باشد. پنومونی آتیپیک توسط بسیاری از ارگاناسم‌ها ایجاد می‌شود که شایع‌ترین آنها مایکوپلاسم پنومونه می‌باشد. عفونت‌های مایکوپلاسمایی به ویژه در بچه‌ها و بالغین جوان شایع هستند. این بیماری‌ها به صورت تک‌گیر و یا همه‌گیری‌های موضعی در اجتماعات بسته (مدارس، اردوگاه‌های نظامی و زندان‌ها) روی می‌دهند. سایر عوامل عبارتند از ویروس‌ها از قبیل آنفولانزا نوع A و B، ویروس سن‌سیشال تنفسی، متاپنوموویروس انسانی، آدنوویروس‌ها، رینوویروس‌ها، ویروس سرخجه و ویروس آبله مرغان، کلامیدیا پنومونه و کوکسیلا بورنتی (عامل تب Q) (جدول ۶-۱۲). تقریباً تمامی این عوامل قادر به ایجاد عفونت اولیه دستگاه تنفسی فوقانی (سرهاوردگی) می‌باشند.

سازوکار بیماری‌زایی شایع عبارت از اتصال ارگاناسم به پوشش تنفسی و سپس نکرور سلولی و واکنش التهابی می‌باشد. با انتشار فرآیند به آلئولها، معمولاً التهاب بینابینی به وجود می‌آید، ولی ریزش مایع به درون فضاهای آلئولی نیز ممکن است روی دهد، به طوری که در نمای گرافی ریه تغییرات مشابه

تظاهرات بالینی

سیر بالینی پنومونی آتیپیک اولیه، بسیار متغیر می‌باشد. این بیماری ممکن است به شکل یک عفونت شدید دستگاه تنفسی فوقانی یا «سینه پهلو chest cold» که بدون تشخیص باقی می‌ماند تظاهر یابد یا به شکل یک عفونت برق‌آسا و تهدیدکننده حیات در بیماران دچار نقص ایمنی آشکار گردد. معمولاً تظاهر اولیه به شکل یک ناخوشی تب‌دار غیراختصاصی و حاد است که با تب، سردرد، بی‌حالی و سپس سرفه همراه با مختصری خلط مشخص می‌شود. از آنجا که خیز و اغزودا هر دو می‌توانند باعث انسداد آلئولی - مویرگی شوند، ممکن است زجر تنفسی که ظاهراً تناسبی با یافته‌های فیزیکی و رادیوگرافی ندارد، وجود داشته باشد.

گردید و باعث بروز یک پاندمی گردید که بیش از نیم میلیون بیمار به همراه بیش از ۶۲۰۰ مرگ را تا نوامبر ۲۰۰۹ باعث شد. اکثر بیماران، تنها یک بیماری خودمحدود شونده، به همراه تکثیر ویروسی محدود به حلق و درخت تراکئوبرونکیال دارند. پنومونی در بیماری شدید روی می‌دهد. شرایط ناتوان‌کننده همراه، شامل چاقی، بیماری قلبی، و COPD در موارد کشنده دیده می‌شود. برخلاف آنفلوآنزای معمول فصلی که در آن بیماران مسن بیشتر در خطر مرگ قرار دارند، پاندمی H1N1 تنها تعداد کمی از بیماران بالای ۶۰ سال را کشت، که ایمنی به دست آمده با تماس قبلی را مطرح می‌سازد. یافته‌های پاتولوژی در کالبدشکافی، شامل: تراکئوبرونشیت حاد، برونشولیت، آسیب منتشر آلوئولی، ترومبوز ریوی، و خونریزی آلوئولی می‌باشند. به علاوه، تقریباً در نیمی از آنها عفونت باکتریایی هم سوار می‌شود.

خلاصه

پنومونی‌های حاد

- استریتوکوک پنومونیه (پنوموکوک) شایع‌ترین علت پنومونی حاد اکتسابی از جامعه می‌باشد و التهاب آن معمولاً توزیع لوبار دارد.
- از نظر ریخت‌شناسی، پنومونی لوبار در طی چهار مرحله تکامل می‌یابد: احتقان، کبدی شدن قرمز، کبدی شدن خاکستری و بهبودی.
- سایر علل شایع پنومونی حاد در جامعه عبارتند از هموفیلوس آنفلوآنزا و موراکسلا کاتارالیس (که هر دو با تشدید COPD همراهند)، استافیلوکوک طلایی (معمولاً ثانویه به عفونت تنفسی ویروسی)، کلبسیلا پنومونیه (در بیماران که الکلیک مزمن هستند، مشاهده می‌شود)، پسودومونا آئروژینوزا (در مبتلایان به فیبروز کیستی، قربانیان سوختگی و بیماران دچار نوتروپنی دیده می‌شود) و لژیونلا پنوموفیلا (مخصوصاً در دریافت‌کنندگان پیوند اعضا دیده می‌شود).
- برخلاف پنومونی حاد، پنومونی آتپیک با زجر تنفسی نامتناسب با علایم بالینی و رادیولوژیک، با التهابی که بیشتر محدود به تیغه‌های آلوئولی است و با آلوئول‌های پاک مشخص می‌شود.
- شایع‌ترین علل پنومونی آتپیک عبارتند از مایکوپلازما پنومونیه، ویروس‌ها از قبیل آنفلوآنزا نوع A و B، متاپنومو ویروس انسانی، کلامیدیا پنومونیه و کوکسیلا بورنتی (عامل تب Q).

یافتن علت ایجادکننده مشکل است. تست‌هایی برای آنتی‌ژنهای مایکوپلازما و واکنش زنجیره پلیمرز (PCR) برای یافتن DNA مایکوپلازما در دسترس می‌باشند. به عنوان نکته‌ای عملی، بیمارانی که پنومونی اکتسابی از جامعه را دارند و وجود عامل باکتریایی برای آن غیرمتحمل است با آنتی‌بیوتیک ماکرولیدی مؤثر بر مایکوپلازما و کلامیدیا پنومونیه درمان می‌شوند، زیرا اینها شایع‌ترین پاتوژنهایی هستند که بیماری قابل درمانی را ایجاد می‌کنند.

عفونت‌های آنفلوآنزای

شاید هیچ بیماری دیگری به اندازه اپیدمی آنفلوآنزا منجر به ترس و وحشت عمومی در کشورهای توسعه یافته نشود. ویروس آنفلوآنزا یک RNA ویروس تک‌رشته‌ای متصل به نوکلئوپروتئینی است که نوع ویروس (A، B یا C) را تعیین می‌کند. سطح کروی ویروس یک دو لایه لیپید است که حاوی هم‌گلوبتینین و نورامینیداز ویروسی بوده، که زیرگروه ویروس (مثل H3N2، H1N1) را تعیین می‌کنند. آنتی‌بادی‌های میزبان بر ضد هم‌گلوبتینین و نورامینیداز به ترتیب باعث جلوگیری و از بین رفتن عفونت بعدی با ویروس آنفلوآنزا می‌گردند. ویروس نوع A انسان‌ها، خوک‌ها، اسب‌ها و پرندگان را آلوده کرده و علت اصلی پاندمی و اپیدمی‌های عفونت آنفلوآنزا می‌باشد. جهش آنتی‌ژن‌های هم‌گلوبتینین و نورامینیداز امکان فرار ویروس از بیشتر آنتی‌بادی‌های میزبان را فراهم کرده (دریافت آنتی‌ژنی) و منجر به اپیدمی‌های آنفلوآنزا می‌گردد. در صورت جایگزینی هم‌گلوبتینین و نورامینیداز از طریق نو ترکیبی قطعاتی از RNA با ویروس‌های حیوانی که باعث حساسیت همه حیوانات به ویروس جدید آنفلوآنزا می‌گردند (شیفت آنتی‌ژنی)، پاندمی‌های آنفلوآنزا به وقوع می‌پیوندد. پاندمی در مقایسه با اپیدمی گسترده‌تر و طولانی‌تر می‌باشد. واکسن‌های آنفلوآنزایی که به صورت تجاری در دسترس است، محافظت خوبی در برابر بیماری مخصوصاً در افراد مستعد (شیرخواران و افراد مسن) ایجاد می‌کنند. زیرگروه خاصی از آنفلوآنزای پرندگان (bird «flu» در اثر گونه H5N1 ایجاد می‌شود) منجر به طغیان‌های شدید در مرغداری‌ها در قسمت‌هایی از آسیای جنوب شرقی در طی چند سال اخیر شده است. این گونه از آن جهت خطرناک است که پتانسیل انتقال^(۱) به انسان را دارد و در آن صورت ایجاد پاندمی آنفلوآنزایی جهانی را خواهد نمود.

عفونت ویروس آنفلوآنزای نوع H1N1/A

در مارس ۲۰۰۹، یک ویروس آنفلوآنزای جدید با منشأ خوک، گونه H1N1، شناسایی شد که در ایالات متحده و کل دنیا منتشر

پنومونی های اکتسابی از بیمارستان

پنومونی های اکتسابی از بیمارستان (یا nosocomial)، به صورت عفونتهای ریوی که در حین بستری بیمارستانی کسب می شوند، تعریف شده اند. پنومونی اکتسابی از بیمارستان علاوه بر داشتن تأثیر منفی بر عاقبت بیمار، بار زیادی را بر مخارج بیمارستانی مراقبت بهداشتی تحمیل می کند. عفونتهای بیمارستانی، در افراد دارای بیماری زمینه ای شدید، آنهایی که سرکوب ایمنی شده اند و کسانی که تحت درمان با رژیم های آنتی بیوتیکی طولانی مدت بوده اند، بیشتر دیده می شود. بیمارانی که تحت تهویه مکانیکی هستند گروه پرمخاطره خاصی را تشکیل می دهند، و عفونت هایی که از این طریق کسب می شود به اسم پنومونی همراه با ونتیلاتور نامیده می شود. باسیلهای گرم منفی (اعضاء گونه های پسودومونا و انتروباکتریاسه) و استاف طلائی شایعترین باکتریهای جدا شده هستند، و برخلاف پنومونی های اکتسابی از جامعه استریتوکوک پنومونیه پاتوژن عمده ای در عفونتهای بیمارستانی نیست.

پنومونی ناشی از آسپیراسیون

پنومونی ناشی از آسپیراسیون در افراد ناتوان یا در افرادی که محتوای معده خود را در حین بیهوشی (مثلاً بعد از سکتة مغزی) یا در حین استفراغهای مکرر آسپیره می کنند، رخ می دهد. این بیماران رفلکس های gag و بلع غیر عادی دارند که آسپیراسیون را تسهیل می کند. پنومونی حاصله قسمتی شیمیایی بوده (به علت آثار محرک بسیار شدید اسید معده) و قسمتی عفونی است. اگرچه قبلاً به نظر می رسید عفونتهای بی هوازی و فور بیشتری دارند مطالعات جدیدتر نشان داده اند که هوازیها از بی هوازیها متداولترند (جدول ۶-۱۲). این نوع پنومونی اغلب نکرروزان بوده و سیر بالینی برق آسایی را طی می کند و یکی از علل عمده مرگ در بیمارانی که مستعد آسپیراسیون هستند می باشد. در کسانی که بهبود می یابند تولید آبسه یک عارضه شایع است. برعکس، میکروآسپیراسیون در خیلی از انسان ها، خصوصاً آنهایی که ریفلاکس معده به مری دارند روی می دهد، و ممکن است سایر بیماری های ریوی را تشدید کند اما باعث ایجاد پنومونی نمی شود.

آبسه ریه

آبسه ریوی ناحیه محدودی از نکرروز چرکی در پارانشیم ریوی است، که سبب تشکیل یک یا چند حفره بزرگ می شود. اصطلاح

پنومونی نکرروزان جهت توصیف فرآیند مشابهی که منجر به تشکیل چندین حفره کوچک می شود بکار می رود؛ پنومونی نکرروزان معمولاً با آبسه ریوی همراه بوده یا به آن تبدیل می شود و سبب می شود این تقسیم بندی تا حدودی کتابی باشد. ارگانسیم مسبب می تواند با یکی از ساز و کارهای ذیل وارد ریه شود:

- آسپیراسیون مواد عفونی ناشی از پوسیدگی دندان یا سینوس ها و لوزه های عفونی، که بیشتر در هنگام جراحی دهانی، بیهوشی، اغما یا مسمومیت با الکل و در بیمارانی ناتوان که رفلکس های سرفه مختل دارند رخ می دهد.
- آسپیراسیون محتویات معده، که معمولاً همراه ارگانسیم های عفونی اوروفارنکس است.
- به عنوان عارضه ای از پنومونی باکتریال نکرروزان، بویژه در عفونت استافیلوکوک طلائی، استریتوکوک پیوژن، کلبسیلا پنومونیه و سوشهای پسودومونا، و ندرتاً نوع ۳ پنوموکوک دیده می شود. عفونتهای قارچی و برونشکتازی نیز می توانند آبسه های ریوی ایجاد کنند.
- انسداد برونشی، بویژه در کارسینوم برونکوژنیک که یک برونش و یا برونشیول را مسدود می کند. درناژ مختل، آتلکتازی دیستال، و آسپیراسیون خون و اجزاء تومورال همگی سبب تشکیل آبسه ها می شوند. ممکن است آبسه در یک حفره نکروتیک موجود در تومور رخ دهد.
- آمبولی سپتیک، ناشی از ترومبوفلیت سپتیک یا اندوکاردیت عفونی سمت راست قلب.
- به علاوه، ممکن است آبسه های ریوی بدلیل گسترش هماتوژن باکتری در عفونت پیوژن منتشر رخ دهد. این حالت بویژه در باکتری می استافیلوکوکی رخ می دهد و اغلب منجر به ایجاد چندین آبسه ریوی می گردد.
- باکتری های بی هوازی تقریباً در تمام آبسه های ریوی دیده می شوند که گاهی تعداد بسیار زیادی داشته، و در یک تا دو سوم از موارد تنها سوشهای جدا شده می باشند. شایعترین بی هوازیهای دخیل، همسفره های طبیعی حفره دهانی، به ویژه گونه های پروتلا^(۱)، فوزوباکتریوم^(۲)، باکترئیدس^(۳)، پپتواستریتوکوک^(۴) و استرپتوکوک میکروآئروفیل می باشند.

ریخت شناسی

قطر آبسه ها از چند میلی متر تا حفره هایی بزرگ به قطر ۵-۶cm متغیر است. محل و تعداد آبسه ها بسته به نحوه ایجاد آنها دارد. آبسه های ریوی ناشی از آسپیراسیون مواد

1- Prevotella
3- Bacteroides

2- Fusobacterium
4- Peptostreptococcus

ناشی از باکتری (مایکوباکتریوم توبرکلوزیس) یا قارچ باشد. در بیماران دارای نقص ایمنی مثل بیماران مبتلا به بیماری‌های ناتوان‌کننده، مصرف داروهای سرکوبگر ایمنی، یا عفونت با ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) (مطلب زیرین را ببینید)، انتشار سیستمیک همراه با بیماری گسترده نمای معمول است. یکی از مهم‌ترین بیماری‌های طیف پنومونی مزمن، سل می‌باشد. بنابر تخمین WHO (سازمان بهداشت جهانی) حدود ۶٪ تمام مرگ‌ها در سراسر جهان ناشی از سل بوده و شایع‌ترین علت مرگ ناشی از یک عامل عفونی می‌باشد.

سل

سل، یک بیماری گرانولوماتوز مزمن مسری است که توسط مایکوباکتریوم توبرکلوزیس ایجاد می‌شود. این بیماری معمولاً ریه‌ها را درگیر می‌کند ولی می‌تواند هر عضو یا بافتی از بدن را مبتلا سازد. به طور معمول، مرکز گرانولوم‌های سلی دچار نکروز پیری می‌شود.

همه‌گیرشناسی

سل در بین افراد محروم از نظر پزشکی و اقتصادی در سرتاسر دنیا، به عنوان سردسته علل مرگ و میر باقی مانده است. تخمین زده می‌شود که ۱/۷ میلیارد نفر در دنیا دچار عفونت باشند، که ۱۰-۸ میلیون نفر بیمار جدید و ۳ میلیون نفر مرگ در سال را در پی دارد. در جهان غرب، مرگ ناشی از سل در سال ۱۸۰۰ به اوج خود رسید که به تدریج در سالهای ۱۸۰۰ و ۱۹۰۰ از میزان آن کاسته شد. معیذاً، در سال ۱۹۸۴ کاهش موارد جدید ناگهان متوقف شد، تغییری که ناشی از افزایش میزان بروز سل در افراد دچار عفونت با ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) بود. به عنوان پیامدی از پایش شدید سلامت عمومی و پروفیلاکسی شدید ضد سل در بیماران با سرکوب ایمنی، بروز سل در افراد متولد شده در آمریکا از سال ۱۹۹۲ کاهش یافته است. اکنون، به نظر می‌رسد که سالانه حدود ۲۵۰۰۰ مورد جدید با سل فعال در ایالات متحده ایجاد می‌شود و از این تعداد نزدیک به ۴۰٪ از آنها مهاجران کشورهایی که سل در آنها شیوع بالا دارد می‌باشند.

تحت شرایط فقر، ازدحام جمعیت، و بیماری مزمن ناتوان‌کننده وجود داشته باشد سل جلوه می‌نماید. به‌طور مشابه، افراد مسن که دارای ایمنی ضعیف هستند، نیز مستعد می‌باشند. در ایالات متحده، سل، بیماری افراد مسن، فقیران شهرنشین، بیماران دچار سندرم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS) و اعضای اقلیتهای اجتماعی است. در آمریکائی‌های آفریقایی تبار، بومیان

عفونی در سمت راست (که راه هوایی عمودی‌تری دارد) شایعتر از سمت چپ بوده و اغلب منفرد می‌باشند. در سمت راست، معمولاً در سگمان خلفی لوب فوقانی و سگمان قله‌ای لوب تحتانی ایجاد می‌شوند، زیرا این نواحی مسیر طبیعی مواد آسپیره شده در حالت خوابیده می‌باشند. آبسه‌هایی که در دوره پنومونی و برونشکتازی ایجاد می‌شود معمولاً متعدد، قاعده‌ای، و بطور منتشر پراکنده می‌باشند. آمبولی‌های سپتیک و آبسه‌هایی که در اثر انتقال هماتوزن ایجاد می‌شوند معمولاً متعدد بوده و می‌توانند هر نقطه از ریه‌ها را درگیر کنند.

با گسترش ناحیه چرکی، در نهایت همیشه پارگی بدخل راه‌های هوایی بوجود می‌آید. لذا، اغزودای موجود ممکن است کمی تخلیه شده، و ایجاد سطح مایع هوا در رادیوگرافی نماید. ندرتاً آبسه به داخل حفره جنبی باز شده، و ایجاد فیستول برونشی - جنبی می‌کند، که منجر به ایجاد پنوموتوراکس یا آمپیم می‌شود. سایر عوارض، ناشی از آمبولی مواد عفونی به مغز بوده، که سبب مننژیت و آبسه مغزی می‌شود. در بررسی بافت‌شناسی، مانند هر آبسه‌ای، کانون چرکی احاطه شده با مقادیر متغیری از اسکار فیبرو و ارتشاح تک‌هسته‌ای (لنفوسیت‌ها، پلاسماسل‌ها، ماکروفاژها)، بسته به ازمان ضایعه وجود دارد.

تظاهرات بالینی

تظاهرات آبسه ریوی بسیار شبیه برونشکتازی است و شامل سرفه بارزی بوده که معمولاً منجر به ایجاد خلط فراوان و بدبو، چرکی یا خونی می‌گردد؛ ندرتاً هموپتیژی رخ می‌دهد. تب نیزه‌ای و بی‌حالی شایع است. چماقی شدن انگشتان، کاهش وزن، و آنمی همگی ممکن است رخ دهند. آبسه‌های عفونی در ۱۵-۱۰٪ بیماران که کارسینوم برونکوژنیک دارند دیده می‌شود؛ لذا، وقتی که در یک بیمار مسن آبسه ریوی وجود دارد، همیشه باید در فکر سرطان زمینه‌ای بود. در موارد مزمن امکان دارد آمیلوئیدوز ثانویه رخ دهد (فصل ۴). درمان شامل آنتی‌بیوتیک و در صورت لزوم، زهکشی^(۱) جراحی است. در کل، میزان مرگ و میر در حدود ۱۰٪ است.

پنومونی مزمن

پنومونی مزمن اغلب به صورت یک ضایعه موضعی در بیمار با ایمنی طبیعی یا بدون درگیری گره لنفاوی منطقه‌ای می‌باشد. به صورت معمول التهاب گرانولوماتوز وجود دارد که می‌تواند

1- drainage

بیماری بسیار فعال و منتشر سل ایجاد گردد. واکنشهای مثبت کاذب نیز می‌تواند در اثر عفونتهای مایکوباکتریایی آتپیک دیده شود.

در حدود ۸۰٪ از جمعیت برخی کشورهای آفریقایی و آسیائی تست توبرکولین مثبت دارند. این در حالی است که در سال ۱۹۸۰، فقط ۱۰-۵٪ از جمعیت آمریکا مثبت بودند، و این معرف اختلاف بارز میزان تماس با باسیل سل می‌باشد. به‌طور کلی، ۳-۴٪ افراد مواجهه‌نیافته در عرض یکسال بعد از «مثبت شدن تست توبرکولین» دچار سل فعال می‌شوند و بعد از این زمان، فقط ۱۵٪ دچار بیماری می‌شوند. لذا، فقط درصد کمی از افرادی که عفونی می‌شوند در نهایت به بیماری فعال مبتلا می‌شوند.

سبب‌شناسی

مایکوباکتری‌ها، باسیلهای باریک اسید فاست هستند (یعنی حاوی مقادیر زیاد چربیهای کمپلکس هستند که به سادگی به رنگ زیل نلسون [کاربل فوشین] متصل شده و متعاقباً در مقابل بی‌رنگ شدن مقاومت می‌کنند). *M. tuberculosis hominis* مسؤول اکثر موارد سل است؛ مخزن بیماری معمولاً در افرادی است که عفونت ریوی فعال دارند. انتقال بیماری به طور معمول مستقیم بوده، و با استنشاق ارگانیسمهای موجود در آئروسول تولید شده هنگام سرفه یا با تماس با ترشحات آلوده بیمار صورت می‌گیرد. سل روده‌ای و اوروفارنکس که در اثر نوشیدن شیر آلوده با عفونت *Mycobacterium bovis* ایجاد می‌شد اکنون در جوامع پیشرفته نادر است، ولی در ممالکی که گاوهای شیری مبتلا به سل و فروش شیر غیرپاستوریزه دارند هنوز هم دیده می‌شود. کمپلکس مایکوباکتریوم آویوم بیماری‌زایی کمتر از *M. tuberculosis* داشته و ندرتاً در کسانی که ایمنی مناسب دارند بیماری ایجاد می‌کنند. معه‌ها، اینها در ۳۰-۱۰٪ از بیماران دچار ایدز بیماری ایجاد می‌کنند.

پاتوژنز

ساز و کار بیماری‌زایی سل در افراد با ایمنی مناسب و بدون تماس قبلی [یا سل] متمرکز بر ایجاد ایمنی سلولی است که سبب مقاومت به ارگانیسم و ایجاد افزایش حساسیت بافتی بر علیه آنتی‌ژنهای سلی می‌شود. تظاهرات آسیب‌شناختی سل، مثل گرانولومهای پنیری و ایجاد حفره، ناشی از افزایش حساسیت بافتی تخریب‌کننده‌ای است که جزئی از پاسخ ایمنی میزبان است. از آنجا که سلولهای عامل در هر دو

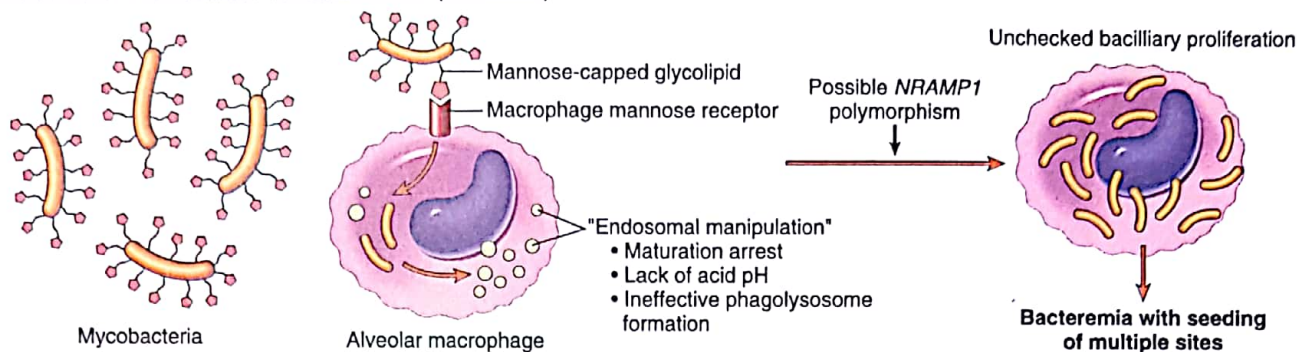
آمریکایی، اسکیموها (از آلاسکا)، آمریکایی‌های لاتین تبار و مهاجران آسیای جنوب شرقی، احتمال خطر بیشتر از حد معمول برای سایر اقشار جامعه است. برخی بیماریهای خاص نیز سبب افزایش خطر بیماری می‌شوند: دیابت شیرین، لنفوم هوچکین، بیماری مزمن ریوی (بویژه سیلیکوزیس)، نارسایی مزمن کلیوی، سوءتغذیه، الکلیسم، و سرکوب ایمنی. در نواحی از دنیا که عفونت HIV شایع است، این بیماری مهمترین فاکتور مخاطره‌آمیز و منفرد زمینه‌ساز سل می‌باشد.

این مهم است که عفونت از بیماری افتراق داده شود. عفونت (infection) به مفهوم کاشته شدن ارگانیسم‌ها در یک ناحیه است، که می‌تواند با یا بدون آسیب بالینی درخور توجه بافتی (یعنی بیماری [disease]) باشد. اغلب عفونت‌ها از طریق انتقال مستقیم فرد به فرد عامل بیماری‌زا از طریق ذرات ریز منتقله از راه هوا از فرد با بیماری فعال به فرد مستعد کسب می‌شود، اگرچه راههای دیگری نیز گزارش شده‌اند. در اکثر افراد، کانون بدون علامتی از عفونت ریوی ایجاد می‌شود که خودبخود محدود شونده است، اگرچه، در موارد ناشایع، عفونت سل اولیه ممکن است ایجاد تب و افیوژن جنبی نماید. معمولاً، تنها دلیل حاکی از عفونت، در صورت وجود، ندول کوچک فیبروکلسیفیه در محل عفونت است. ارگانیسم‌های زنده ممکن است در این نواحی به صورت نهفته و خفته برای چندین دهه، و حتی کل عمر باقی بمانند. این افراد دچار عفونت هستند ولی بیماری فعال ندارند و بنابراین قادر به انتقال ارگانیسم‌ها به سایر افراد نیستند. معه‌ها در صورتی که قدرت دفاعی ایمنی آنها کاهش یابد، عفونت ممکن است دوباره فعال شده و ایجاد بیماری قابل انتقال تهدیدکننده حیات را بنماید.

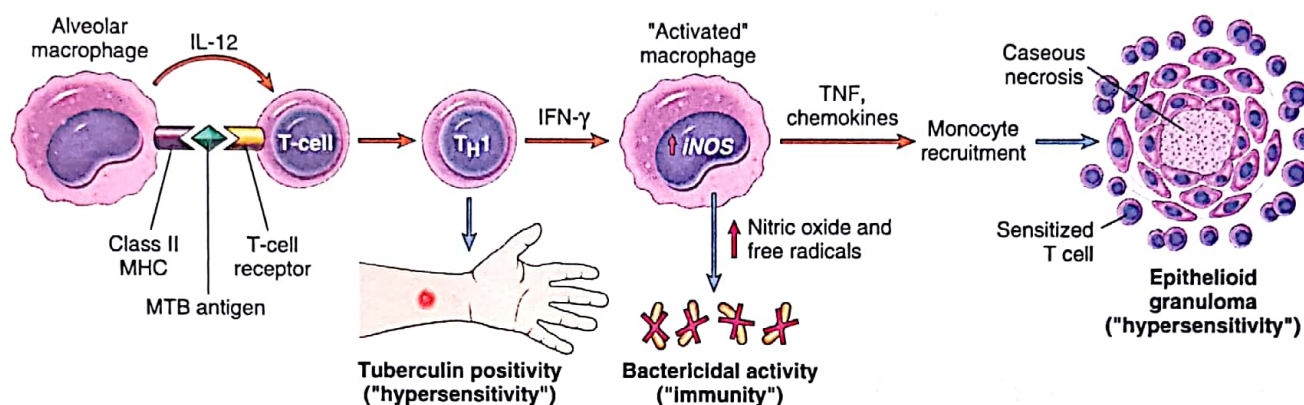
عفونت با مایکوباکتریوم توبرکلوز سبب واکنش افزایش حساسیتی تأخیری شده، که با تست توبرکولین (مانتو^(۱)) قابل تشخیص است. بعد از ۲-۴ هفته از شروع عفونت، تزریق داخل جلدی ۰/۱mL از مشتق خالص پروتئینی (PPD) سبب سفتی قابل لمس و قابل ملاحظه (با قطر حداقل ۵mm) گردیده که در عرض ۴۸ تا ۷۲ ساعت به حداکثر می‌رسد. گاهی، مقادیر بیشتری از PPD جهت ایجاد واکنش لازم است، و متأسفانه، در برخی از افراد، دوز استاندارد می‌تواند سبب ایجاد ضایعه وسیع نکروزان گردد. نتیجه مثبت تست پوستی توبرکولین معرف واکنش افزایش حساسیتی ناشی از ایمنی سلولی به آنتی‌ژنهای سلی است. این تست، افتراقی بین عفونت و بیماری نمی‌دهد. محدودیت به خوبی شناخته شده این تست این است که واکنشهای منفی کاذب (یا آن‌رزی تست پوستی) می‌تواند توسط برخی از عفونتهای ویروسی، سارکوئیدوز، سوءتغذیه، لنفوم هوچکین، سرکوب ایمنی و (بویژه)

1- Mantoux

A. PRIMARY PULMONARY TUBERCULOSIS (0-3 weeks)



B. PRIMARY PULMONARY TUBERCULOSIS (>3 weeks)



شکل ۳۵-۱۲. توالی حوادث در سل اولیه روی که با استنشاق سوسهای بیماریزای مایکوباکتریایی آغاز و با ایجاد ایمنی و افزایش حساسیت تأخیری به این ارگانیسم پایان می‌پذیرد. A، حوادثی که در عرض ۳ هفته اول بعد از تماس رخ می‌دهند. B، حوادثی که بعد از آن ایجاد می‌شوند. ایجاد مقاومت به ارگانیسم با حضور تست مثبت توپرکولین همراه است. لازم به ذکر است که در این شکل نسبت باکتری و سلول متناسب ترسیم نشده‌اند. iNOS، عامل ساخت اکسید نیتریک القاء‌پذیر؛ MHC، کمپلکس عمده سازگاری بافتی؛ MTB، مایکوباکتریوم توپرکولوز؛ NRAMP1، پروتئین ماکروفاژی وابسته به مقاومت طبیعی. IFN، اینترفرون γ

تکثیر باسیلی کنترل نشده در ماکروفاژهای آلوئول ریوی و فضاهای هوایی مشخص می‌شود، که در نهایت منجر به باکتریایی و کاشته‌شدن در نواحی متعدد می‌شود. علیرغم باکتریایی، اغلب بیماران در این مرحله بدون علامت بوده یا بیماری خفیف، شبیه سرماخوردگی دارند.

- ساختار ژنتیکی بیمار ممکن است بر سیر بیماری مؤثر باشد. در افراد با پلی‌مورفیسم ژن **NRAMP1** (پروتئین ماکروفاژی همراه با مقاومت ذاتی نوع ^(۱))، ممکن است بیماری بدون ایجاد واکنش ایمنی مؤثر پیشرفت کند. NRAMP1 یک پروتئین عرض غشایی ناقل یون می‌باشد که در اندوزوم‌ها و لیزوزوم‌ها یافت شده و به نظر می‌رسد با کشتن میکروب‌ها مرتبط باشد.
- ایمنی با واسطه سلولی حدوداً سه هفته بعد از تماس

فرآیند مشابه هستند، ظهور افزایش حساسیت بافتی بیانگر ایجاد ایمنی علیه ارگانیسم نیز می‌باشد. توالی اتفاقات از استنشاق عامل عفونت‌زا تا محدود شدن آن در کانون اولیه در شکل B و A-۳۵-۱۲ به تصویر درآمده و سپس توصیف شده‌اند:

- با ورود یک سوش بیماریزا از مایکوباکتری‌ها به اندوزوم‌های ماکروفاژی (فرآیندی که از طریق چندین گیرنده ماکروفاژی از جمله گیرنده مانوز ماکروفاژی و گیرنده‌های کمپلمان که اجزای مختلف دیواره سلولی مایکوباکتریوم را شناسایی می‌کنند، انجام می‌گیرد)، ارگانیسم‌ها توانایی مهار فرآیندهای طبیعی میکروب‌کشی از طریق جلوگیری از هم‌جوشی لیزوزوم‌ها با واکوئل فاگوسیت‌کننده را دارند. جلوگیری از تشکیل فاگولیزوزوم به رشد بدون کنترل مایکوباکتریایی اجازه می‌دهد. لذا، فاز زودرس سل اولیه (در ۳ هفته اول) در بیمار غیرحساس با

1- Natural resistance-associated macrophage protein

سل اولیه

سل اولیه شکلی از بیماری است که در بیماری بدون سابقه تماس قبلی و در نتیجه، غیر حساس ایجاد می شود. افراد مسن و بیماران با سرکوب ایمنی شدید ممکن است حساسیت خود را به باسیل سل از دست داده و در نتیجه می توانند بیش از یکبار دچار سل اولیه شوند. تقریباً ۵٪ از کسانی که تازه مبتلا می شوند دچار بیماری جدی می شوند.

ریخت شناسی

در کشورهایی که سل گاوی و شیر عفونی به طور عمده ای از بین رفته است، سل اولیه تقریباً در همه موارد در ریه ایجاد می شود. به طور معمول، باسیلهای استنشاقی در فضاهای هوایی دیستال قسمت تحتانی لوب فوقانی یا قسمت فوقانی لوب تحتانی، اغلب نزدیک به جنب جایگزین می شوند. با بروز حساسیت، ناحیه ای به قطر ۱-۱/۵cm از تراکم التهابی خاکستری - سفید ظاهر می شود، که آنرا **کانون گان** گویند. در اغلب موارد، مرکز این ناحیه دچار نکروز پنیری می شود.



شکل ۳۶-۱۲. سل اولیه ریوی، مجموعه گان. کانون پارانشیمی سفید - خاکستری در زیر جنب در قسمت پایینی لوب فوقانی قرار دارد. گره های لنفی نافی به همراه پنیری شدن، در سمت چپ دیده می شود.

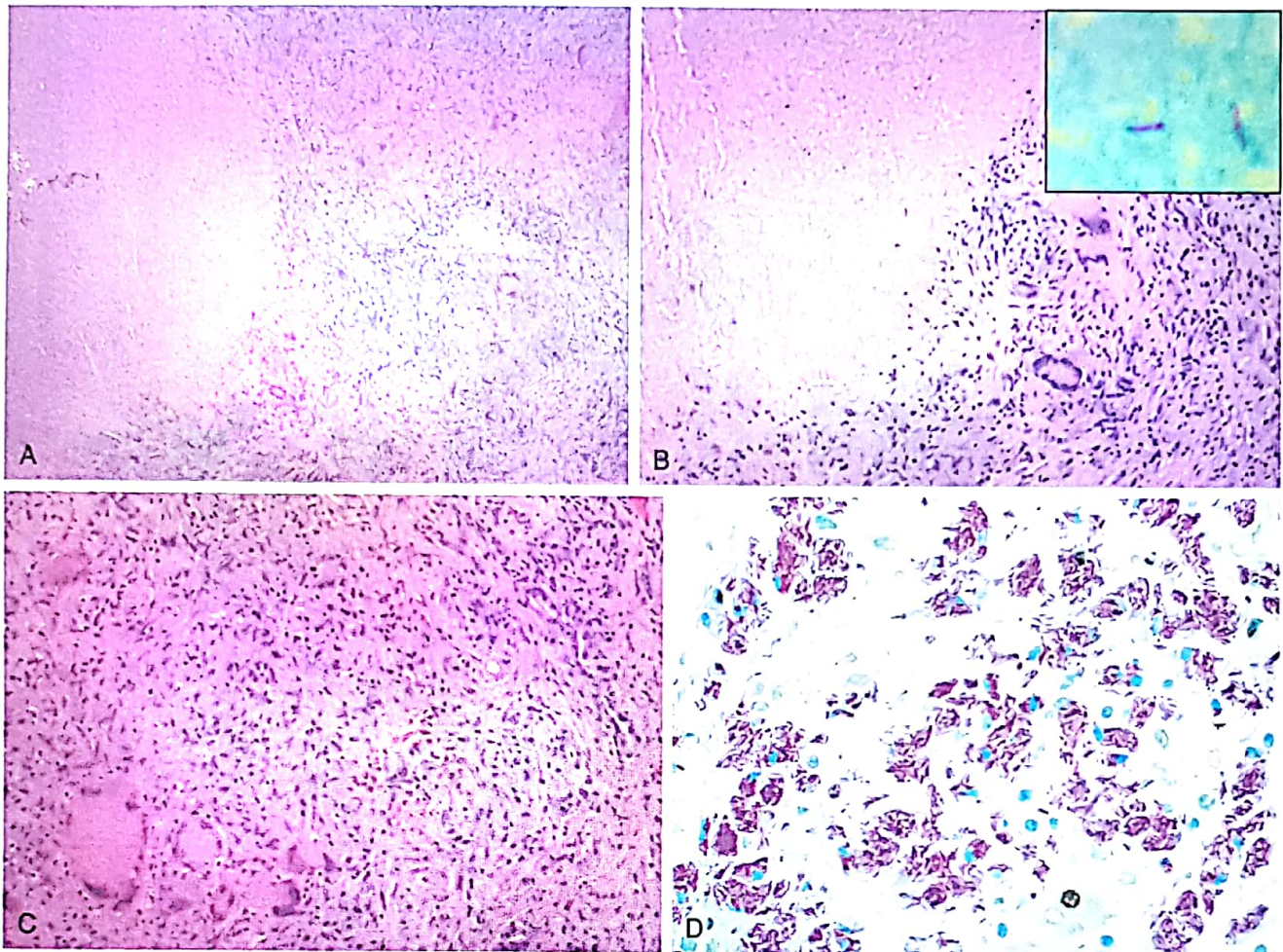
ایجاد می شود. آنتی ژنهای فراوری شده میکوباکتریومی به عقده های لنفی درنازکننده می رسند و توسط سلول های دندریتی و ماکروفاژها به سلول های CD4 T عرضه می شوند. تحت تأثیر IL-12 مترشح از ماکروفاژ، سلول های CD4+ T از نوع TH1 ایجاد شده که توانایی ترشح IFN- γ را دارند.

● IFN- γ ترشح شده از زیرگروه سلولهای TH1 + CD4

در فعال سازی ماکروفاژها دارای نقش اساسی است. ماکروفاژهای فعال شده ترشح تعدادی از واسطه ها را به عهده دارند که بیان ژن ها را دچار افزایش تنظیمی کرده و همراه اثرات مهمی در مراحل بعدی هستند که شامل: (۱) TNF که مسؤول بسیج منوسیتها است، که به نوبه خود فعال شده به «هیستوسیت های اپیتلوئیدی» تمایز می یابند که مشخص کننده پاسخ گرانولوماتوز است، (۲) بیان ژن سازنده اکسید نیتریک القاء پذیر (iNOS) که سبب افزایش سطح اکسید نیتریک در محل عفونت به همراه فعالیت عالی ضد باکتریایی می گردد. (۳) تولید گونه های واکنشی اکسیژن که می توانند فعالیت ضد باکتریایی داشته باشند. به یاد می آورید که اکسید نیتریک عامل اکسیدان قوی بوده که منجر به تولید واسطه های نیتروژنی واکنشی و سایر رادیکالهای آزاد گشته که توانایی تخریب اکسیداتیو عناصر میکوباکتریومی، از دیواره سلولی تا DNA را دارند.

● نقص در هر مرحله از پاسخ TH1 (شامل IL-12، IFN- γ ، TNF

یا تولید اکسید نیتریک) سبب تشکیل گرانولوم های ناکامل، فقدان مقاومت و پیشرفت بیماری می شود. افراد دارای جهش های ارثی در هر جزئی از مسیر TH1 نسبت به عفونت های میکوباکتریایی به شدت مستعد می باشند. به طور خلاصه، ایمنی به عفونت سلی در ابتدا از طریق سلول های TH1، میانجی گری شده که باعث تحریک ماکروفاژها جهت کشتن باکتری می گردند. با وجود این که این پاسخ ایمنی بسیار مؤثر است ولی به قیمت افزایش حساسیت بوده و با تخریب بافتی همراه است. فعال سازی مجدد یا تماس دوباره با باسیل در میزبانی که قبلاً حساس شده، منجر به به حرکت درآوردن سریع واکنش دفاعی ولی با نکروز بافتی افزایش یافته می شود. همانطور که افزایش حساسیت و مقاومت به صورت موازی ظاهر می شوند، به همین ترتیب از بین رفتن افزایش حساسیت (منفی شدن تست توبرکولین در بیماری که قبلاً مثبت بوده) می تواند علامت بدی باشد که نشان می دهد مقاومت به ارگانیزم نیز از بین رفته است.



شکل ۳۷-۱۲. طیف ریخت‌شناسی سل. A, B یک توپرکل شاخص با بزرگنمایی کم (A) و با قدرت بالاتر (B)، نشان دهنده پنی‌ری شدن مرکزی گرانولار می‌باشد که با سلول‌های غول‌آسای چند هسته‌ای و اپی‌تلیوئید احاطه شده‌اند. این نما، پاسخ معمولی است که در بیمارانی که ایمنی با واسطه سلولی به ارگانیزم دارند دیده می‌شود. Inset: رنگ آمیزی اسید فاست، ارگانیزم‌های مثبت کمی را نشان می‌دهد. (C) ندرتاً، حتی در بیمارانی که ایمنی خوبی دارند، گرانولوم‌های سلی ممکن است پنی‌ری شدن مرکزی نداشته باشند؛ لذا، فارغ از وجود یا عدم وجود نکروز پنی‌ری، رنگ آمیزی‌های خاص ارگانیزم‌های اسید فاست، لازم است در صورت وجود گرانولوم در مقاطع بافتی انجام گیرند. (D) در این نمونه که از یک بیمار دچار سرکوب ایمنی به دست آمده است، صفحاتی از ماکروفازهای کف‌آلود که توسط مایکوباکتری‌ها پر شده‌اند، دیده می‌شود (رنگ آمیزی اسید فاست).

واکنش التهابی گرانولوماتوز خاص مشخص می‌شوند که هر دو نوع گرانولوم‌های پنی‌ری و غیرپنی‌ری را ایجاد می‌کنند که حاوی هیستوسیت‌های اپی‌تلیوئید و سلول‌های غول‌آسای چند هسته‌ای می‌باشند (شکل C تا ۳۷A-۱۲).

پیامدهای اصلی سل اولیه به شرح زیرند: (۱) سبب افزایش حساسیت و مقاومت می‌شود؛ (۲) نواحی اسکار ممکن است برای سالها، شاید تا تمام عمر حاوی باسیل‌های زنده باشند، و لذا می‌توانند هسته فعال شدن مجدد در زمان بعدی، هنگامی که دفاع میزبان مختل شود، باشند؛ و (۳) به طور ناشایعی، ممکن است باعث سل اولیه پیشرونده گردد. این عارضه در بیمارانی روی می‌دهد که ایمنی آنها مختل است یا اختلال غیراختصاصی

باسیل‌های سل، چه به صورت آزاد یا درون فاگوسیت‌ها، همراه با درناژ لنفی به گره‌های لنفی ناحیه‌ای سفر می‌کنند، که اغلب آنها نیز پنی‌ری می‌شوند. این ترکیب ضایعه پارانشیمی و گرفتاری گره لنفی، به اسم مجموعه گان نامیده می‌شود (شکل ۳۶-۱۲). در طی چند هفته اول، گسترش لنفاتیک و هماتوژن به سایر قسمت‌های بدن نیز وجود دارد. در حدود ۹۵٪ موارد، بروز ایمنی سلولی سبب کنترل عفونت می‌شود. بعد از آن، مجموعه گان دچار فیبروز پیشرونده می‌شود که اغلب با کلسیفیکاسیونی که به صورت رادیوگرافیک دیده می‌شود (کمپلکس رنگ [Rankel]) همراه است، و علیرغم کاشته شدن در سایر اعضا ضایعاتی ایجاد نمی‌شود. در بررسی بافت‌شناسی، محل‌های درگیری فعال با

حالی که آنهایی که سرکوب ایمنی وسیعتری دارند (سلول $CD4+$ کمتر از $200/mm^3$) با نمای بالینی مشابه سل اولیه پیشرونده (تراکم در لوبهای میانی و تحتانی، لنفادنوپاتی نافی، بدون تولید حفره) بروز می‌یابند. شدت سرکوب ایمنی همچنین تعیین کننده میزان درگیری خارج ریوی نیز هست که از ۱۵-۱۰٪ در بیمارانی که دچار ضعف خفیف ایمنی بوده تا بیش از ۵۰٪ در کسانی که کمبود شدید ایمنی دارند متفاوت است.

ریخت شناسی

ضایعه آغازین معمولاً کانون کوچکی از تراکم است، که کمتر از ۲cm قطر دارد، و در فاصله ۱-۲cm از جنب قله ریه ایجاد می‌شود. این کانونها حاشیه بسیار واضح دارند، سفت بوده، و به رنگ خاکستری - سفید تا زرد هستند که پنییری شدن مرکزی و فیبروز محیطی آنها متغیر است. در موارد مطلوب به دور کانون پارانشیمی اولیه کیسول فیبروزی پیشرونده‌ای ساخته می‌شود، که در نهایت تنها اسکار فیبروکلسیفیه بر جا می‌ماند. از نظر بافت شناسی، ضایعات فعال توپرکل‌های به هم متصل شونده‌ای را همراه با پنییری شدن مرکزی نشان می‌دهند. اگرچه با روشهای مناسب می‌توان باسیل‌های سل را در مراحل اولیه ازگوداتیو و پنییری تشکیل گرانولوم نشان داد، در مراحل فیبروکلسیفیه دیررس یافتن آنها اغلب غیرممکن است. سل ثانویه ریوی لوکالیزه، و قله‌ای می‌تواند با تشکیل فیبروز به طور خودبخودی یا با درمان بهبود یابد، یا اینکه بیماری پیشرفت نموده و به طرق مختلف گسترش یابد:

● **سل ریوی پیشرونده** ممکن است ایجاد شود. ضایعه قله‌ای بواسطه گسترش ناحیه پنییری، بزرگ می‌گردد. با تهاجم به برونش، مرکز پنییری تخلیه می‌شود و حفره‌ای نامنظم پوشیده با مواد پنییری ایجاد می‌گردد که مختصری توسط بافت فیبروز احاطه می‌شود (شکل ۳۸-۱۲). تهاجم به عروق خونی منجر به هموپتیژی می‌شود. با درمان مناسب، می‌توان این فرآیند را متوقف کرد، اگرچه التیام با فیبروز سبب بهم ریختن ساختار ریوی می‌شود. حفره‌های نامنظم، که اکنون نکروز پنییری ندارند ممکن است باقی مانده یا در فیبروز احاطه کننده، کلاپس نمایند. در صورت عدم کفایت درمان یا در صورتیکه دفاع میزبان مختل باشد، بیماری از طریق انتشار مستقیم یا از طریق انتشار از راههای هوایی، مجاری لنفاتیک و یا درون دستگاه عروقی گسترش می‌یابد. **بیماری ریوی - ارزنی** با زهکشی ارگاناسم‌ها از طریق لنفاتیک‌ها به مجاری لنفی، که به درون سیاهرگهای باز گرداننده خون به سمت

دفاع میزبان دارند همان گونه که در کودکان دچار سوءتغذیه یا افراد مسن مشخص می‌باشد. برخی نژادهای خاص، مثل اسکیموها، بیشتر مستعد ایجاد سل اولیه پیشرونده هستند. میزان بروز سل اولیه پیشرونده بویژه در بیماران HIV مثبت با کاهش قابل توجه ایمنی (شمارش $CD4+$ کمتر از ۲۰۰ سلول در میکرولیتر) بالا است. سرکوب ایمنی سبب ناتوانی در ایجاد واکنش ایمنی ناشی از سلول $CD4+ T$ در کانون اولیه می‌شود؛ از آنجا که مقاومت و افزایش حساسیت اغلب عوامل همزمان هستند، فقدان واکنش افزایش حساسیت بافتی سبب می‌شود که گرانولوم‌های پنییری شونده شاخص، ایجاد نشود (سل غیرواکنشی) (شکل ۳۷D-۱۲).

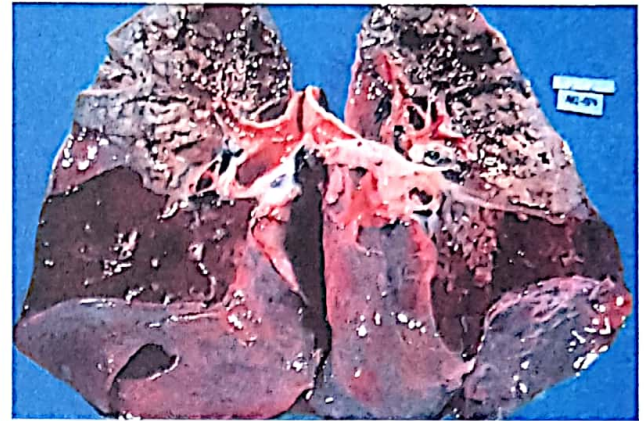
سل ثانویه (سلی که مجدداً فعال شده است)
سل ثانویه طرحی از بیماری است که در میزبانی که قبلاً حساس شده بود، دیده می‌شود. ممکن است با فاصله کمی از سل اولیه ایجاد شود، ولی معمولاً این بیماری بدنال فعال شدن مجدد ضایعات خفته اولیه و چندین دهه بعد از عفونت اولیه، و بویژه با تضعیف مقاومت میزبان رخ می‌دهد. این بیماری ممکن است در اثر عفونت مجدد برون‌زاد نیز ایجاد شود که به علت تضعیف مکانیسم‌های حفاظتی ناشی از عفونت اولیه یا ناشی از ورود باسیل‌های مهاجم با حجم بالا باشد. منشأ ارگاناسم هرچه باشد، فقط تعداد کمی از بیماران (کمتر از ۵٪) مبتلا به سل اولیه متعاقباً دچار سل ثانویه می‌شوند.

سل ثانویه ریوی به صورت کلاسیک در قله یک یا هر دو لوب فوقانی جای می‌گیرد. علت مشخص نیست ولی می‌تواند به علت میزان اکسیژن بالا در قله‌های ریه باشد. به علت وجود افزایش حساسیت قبلی، باسیل‌ها پاسخ بافتی درخور توجه و سریعی را ایجاد می‌کنند که تمایل به احاطه ناحیه دارد. به علت این محدودسازی، گره‌های لنفی ناحیه‌ای کمتر از سل اولیه در جریان بیماری درگیر می‌شوند. از طرف دیگر، در اشکال ثانویه، ایجاد حفره به سهولت رخ می‌دهد که منجر به اروزیون به درون راه‌های هوایی و انتشار از طریق آنها می‌شود. چنین تغییراتی منبع اصلی عفونت‌زایی هستند زیرا اکنون بیمار خلط حاوی باسیل‌ها را تولید می‌کند.

سل ثانویه باید همیشه در بیماران HIV مثبت که با بیماری ریوی مراجعه می‌کنند مورد توجه اساسی قرارگیرد. لازم به ذکر است گرچه تمامی مراحل بیماری HIV با افزایش خطر سل همراه است، معهدا بسته به شدت نقص ایمنی تظاهرات بیماری متفاوت است. برای مثال، بیماران با سرکوب ایمنی کمتر ($CD4+$ بیش از ۳۰۰ سلول در mm^3) با سل ثانویه «معمول» (بیماری قله ریه با حفره‌سازی) تظاهر می‌کنند، در



شکل ۳۹-۱۲. سل ارزنی طحال. سطح برش، نشان دهنده گرانولومهای متعدد خاکستری - سفید است.



شکل ۳۸-۱۲. سل ریوی ثانویه. قسمت‌های فوقانی هر دو ریه با نواحی خاکستری - سفید پنبه‌ای شدن و نواحی متعددی از نرم‌شدگی و حفره‌سازی پر شده‌اند.

می‌باشند. در صورت درگیری مهره‌ها، وضعیت به نام بیماری پات^(۱) نامیده می‌شود. آبسه‌های «سرد» کنار ستون فقرات می‌توانند در طول صفحات بافتی حرکت نموده و به صورت توده شکمی یا لگنی ظاهر نمایند. لنفادنیت، شایع‌ترین فرم سل خارج ریوی است، و معمولاً در نواحی گردنی ایجاد می‌شود («اسکروفولا»). لنفادنوپاتی معمولاً یک کانونی است، و اغلب بیماران همزمان بیماری خارج عقده‌ای ندارند. از طرف دیگر، بیماران HIV مثبت، همیشه بیماری چندکانونی، علایم سیستمیک و درگیری ریوی یا سایر اعضا را با سل فعال دارند.

● در سالهای گذشته، سل روده‌ای در اثر نوشیدن شیر آلوده به عنوان یک کانون اولیه نسبتاً شایع سل بود. امروزه در کشورهای پیشرفته، سل روده‌ای عارضه‌ای از سل ثانویه پیشرفته طول کشیده است که در اثر بلع خلط عفونی (که با سرفه به بالا راه یافته) ایجاد می‌شود. به‌طور معمول، ارگانیسم‌ها داخل تجمعات لنفوئیدی مخاط روده کوچک و بزرگ گیر می‌افتند، که سبب بزرگ‌شدگی التهابی و زخم‌شدگی مخاط پوشاننده، بویژه در ایلئوم می‌شوند. اشکال مختلف سل در شکل ۴۰-۱۲ نمایش داده شده‌اند.

تظاهرات بالینی

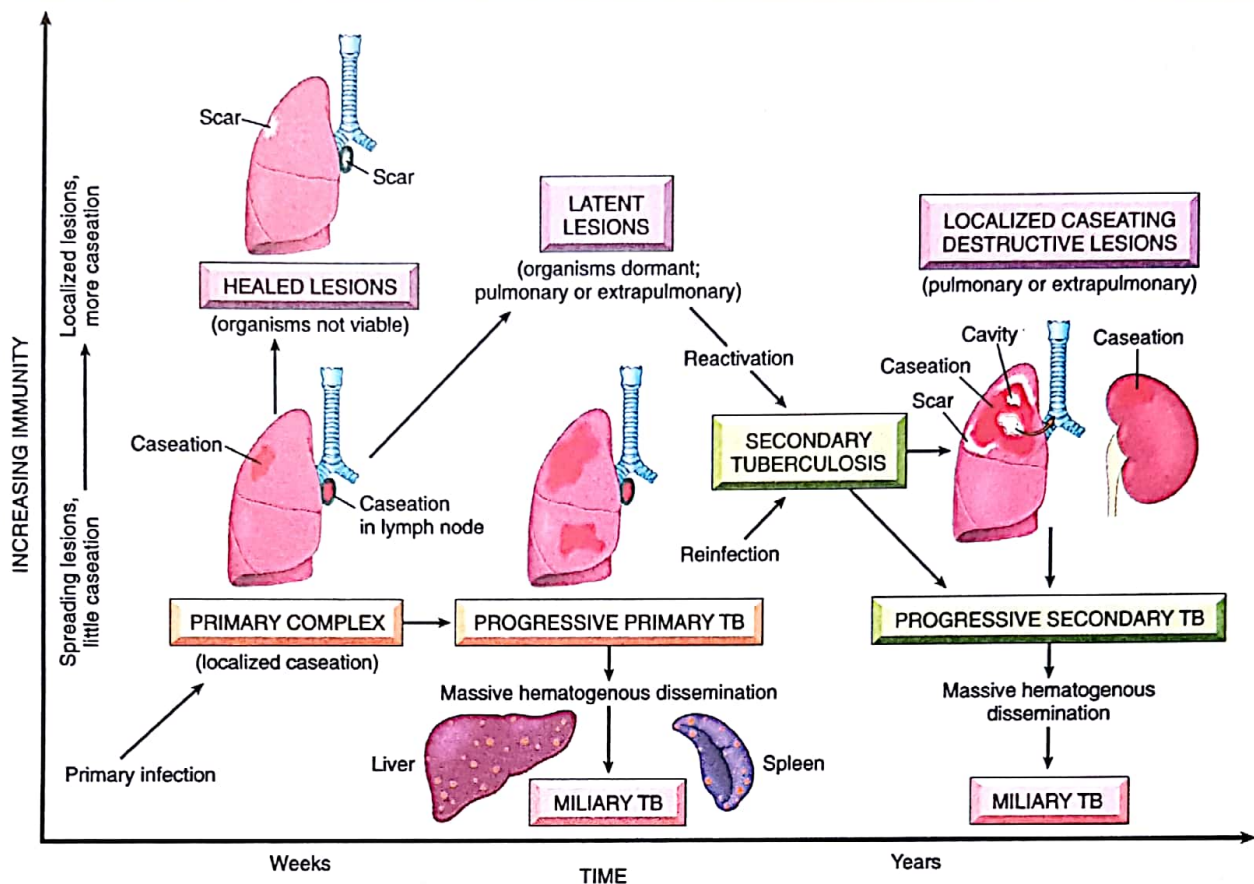
سل ثانویه لوکالیزه می‌تواند بدون علامت باشد. در صورت بروز علایم، معمولاً شروعی موزیانه دارند؛ گسترش تدریجی علایم و نشانه‌های سیستمیک و لوکالیزه وجود دارد. تظاهرات

راست قلب تخلیه می‌شوند و سپس ورود ارگانیسم‌ها به سرخرگ ریوی ایجاد می‌گردد. هر یک از ضایعات چه میکروسکوپی یا کانون‌های کوچک و قابل مشاهده (با قطر ۲mm)، از تراکم زرد مایل به سفید تشکیل شده‌اند و در سرتاسر پارانشیم ریه انتشار یافته‌اند (اصطلاح «ارزنی» به دلیل تشابه این ضایعات به ارزن اطلاق گردیده است). در سل ریوی پیشرونده حفره جنبی همیشه مبتلا شده و افیوژن جنبی سروزی، آمپیم سلی یا پلوریت انسدادی فیبروزه ممکن است رخ دهد.

● سل داخل برونشی، داخل نای و حنجره‌ای می‌تواند در صورت گسترش مواد عفونی به داخل مجاری لنفاوی یا از طریق مواد عفونی خارج شده از طریق خلط رخ دهد. پوشش مخاطی ممکن است توسط ضایعات گرانولوماتوز کوچک گرفتار شود، که گاهی فقط از طریق معاینه میکروسکوپی آشکار می‌گردد.

● سل ارزنی سیستمیک هنگامی رخ می‌دهد که ارگانیسم‌ها از طریق شبکه سرخرگی سیستمیک به تقریباً تمامی اعضای بدن منتشر می‌گردند. گرانولوم‌ها مشابه آنهایی هستند که در ریه ایجاد می‌شود. سل ارزنی بیشتر در کبد، مغز استخوان، طحال، آدرنال، منتر، کلیه، لوله رحمی و اپیدیدیم ایجاد می‌شود (شکل ۳۹-۱۲).

● سل تک‌عضوی ممکن است در هر عضو یا بافتی در اثر بذریاشی خونی ایجاد شود و ممکن است تظاهر اولیه بیماری باشد. اعضای که به صورت نمادین مبتلا می‌شوند شامل منتر (مننژیت سلی)، کلیه (سل کلیوی)، آدرنال‌ها، استخوان (استئومیلیت) و لوله‌های رحمی (سالپنژیت)



شکل ۴۰-۱۲. طیف و تاریخچه طبیعی بیماری سل

رودامین فلورسانت می‌باشد. کشت‌های متداول به بیشتر از ۱۰ هفته زمان نیاز داشتند ولی آزمون‌های رادیومتریک بر پایه محیط‌های مایع که متابولیسم مایکوباکتریوم را شناسایی می‌کنند، قادرند ظرف ۲ هفته پاسخ دهند. روش‌های تقویت PCR می‌توانند بر روی محیط‌های مایع مثبت و همچنین بر روی برش‌های بافتی برای شناسایی مایکوباکتریوم انجام گیرند. معه‌ذا، روش تشخیصی استاندارد باقی‌مانده است زیرا می‌تواند مواردی را که گاهی با PCR منفی می‌باشند را شناسایی کرده و همچنین امکان سنجش حساسیت دارویی را نیز فراهم آورد. مقاومت چندگانه دارویی (MDR، مقاومت مایکوباکتریوم به دو یا بیشتر داروی خط اول درمان سل) اکنون شیوع بیشتری یافته است، و براساس تخمین WHO، ۵۰ میلیون بیمار در سراسر جهان آلوده به سل مقاوم به چند دارو می‌باشند.

در صورتی که عفونت محدود به ریه‌ها باشد پیش‌آگهی خوب است، ولی در مواردی که بیماری در افراد مسن، ناتوان، یا دچار سرکوب ایمنی که در خطر بالایی برای ایجاد سل ارزنی هستند و در سل مقاوم به چند دارو روی می‌دهد پیش‌آگهی به طور قابل ملاحظه‌ای بدتر می‌باشد. در موارد طول کشیده ممکن است آمیلوئیدوز ظاهر شود.

سیستمیک، که احتمالاً مربوط به آزاد شدن سیتوکین‌ها توسط ماکروفاژهای فعال (مثل TNF- و IL-1) می‌باشند، اغلب در مراحل اولیه بیماری ظاهر شده و شامل بی‌حالی، بی‌اشتهایی، کاهش وزن و تب می‌باشد. معمولاً، تب خفیف بوده و متناوب است (هر بعد از ظهر رخ داده و سپس برطرف می‌شود)، و تعریق شبانه رخ می‌دهد. با درگیری پیشرونده ریوی، مقادیر خلط افزایش می‌یابد که در ابتدا موکوییدی و بعداً چرکی می‌باشد. در صورت بروز حفره، خلط حاوی باسیل سل است. برخی درجات هموپتیزی در حدود نیمی از موارد سل ریوی وجود دارد. درد پلوریتیک می‌تواند در اثر گسترش عفونت به سطوح جنبی ایجاد شود. تظاهرات خارج ریوی سل متعدد بوده و بستگی به عضو مبتلا دارد (برای مثال سالپنژیت سلی می‌تواند به صورت نازایی، تظاهر نماید، مننژیت سلی به صورت سردرد و نقایص عصبی، و بیماری پات با کمردرد و پاراپلژی). تشخیص بیماری ریوی براساس تاریخچه و یافته‌های فیزیکی و رادیولوژیک تراکم یا ایجاد حفره در قله ریه‌ها می‌باشد. در نهایت باید باسیل سل شناسایی شود.

متداول‌ترین روش تشخیص سل، یافتن ارگاناسم اسید فاست در خلط با رنگ آمیزی اسید فاست یا به کاربردن اورامین

خلاصه

سل

- سل یک بیماری گرانولوماتوز مزمن است که توسط مایکوباکتریوم توبرکلوزیس ایجاد شده، معمولاً ریه‌ها را مبتلا می‌کند ولی تمام اعضای خارج ریوی می‌توانند به صورت مجزا دچار عفونت گردند.
- مواجهه اولیه با مایکوباکتریوم منجر به ایجاد پاسخ ایمنی می‌گردد که منجر به مقاومت و نیز افزایش حساسیت (که با نتیجه مثبت در تست پوستی توبرکولین مشخص می‌شود) می‌شود.
- زیرگروه TH1 سلول‌های CD4⁺ T نقش اساسی در ایمنی سلولی بر ضد مایکوباکتریوم ایفا می‌کنند. واسطه‌های التهاب و متوقف کردن باکتری‌ها شامل TNF ، $\text{IFN-}\gamma$ و نیتریک اکساید می‌باشند.
- در افراد دارای ایمنی طبیعی، شاه علامت هیستوپاتولوژی واکنش میزبان به سل به صورت حضور گرانولوم معمولاً با نکروز پنیری مرکزی می‌باشد.
- سل ثانویه (سلی که مجدداً فعال شده) در افرادی که قبلاً در معرض سل قرار گرفته‌اند، به دنبال تضعیف دفاع‌های ایمنی ایجاد شده و معمولاً به صورت ضایعات حفره‌ای در قله‌های ریه تظاهر می‌نماید.
- هم سل اولیه پیشرونده و هم سل ثانویه می‌توانند منجر به انتشار سیستمیک و ایجاد اشکال کشنده بیماری از قبیل سل ارزنی و مننژیت سلی گردند.
- وضعیت سرمی مثبت HIV یک عامل خطر شناخته شده جهت ایجاد یا ظهور مجدد سل فعال می‌باشد.

بیماری مایکوباکتریایی غیرسلی

مایکوباکتریوم‌های غیرتوبرکلوز بیشتر از همه باعث ایجاد بیماری مزمن، ولی از لحاظ بالینی محدود ریوی در افرادی می‌شوند که ایمنی طبیعی دارند. در ایالات متحده، سوشهایی که بیش از همه دخیل هستند شامل مایکوباکتریوم آوبوم - ایتراسلولار (همچنین کمپلکس *M. avium* نیز خوانده می‌شود) مایکوباکتریوم کانزاسی و مایکوباکتریوم آبسوسوس (*Mycobacterium abscessus*) می‌باشند. تظاهر به صورت بیماری حفره‌ساز لوب فوقانی که مقلد سل باشد، بویژه در بیماران با تاریخچه طولانی مدت مصرف سیگار یا سوء مصرف الکل، در عفونت مایکوباکتری‌های غیرسلی ناشایع نیست. بیماری مزمن ریوی همزمان (COPD، فیروز کیستیک، پنوموکونیوز)، اغلب وجود دارد.

در افراد دچار سرکوب ایمنی (به ویژه بیماران سرمی

مثبت HIV)، عفونت کمپلکس *M. avium* به صورت یک بیماری منتشر تظاهر می‌کند، که با علائم و نشانه‌های سیستمیک (تب، تعریق شبانه و کاهش وزن) همراه است. هیپاتواسپلنومگالی و لنفادنوپاتی، که معرف درگیری دستگاه فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای با پاتوژن‌های فرصت طلب است، و نیز علائم گوارشی مثل اسهال و سوء جذب شایع می‌باشد. در بیماران مبتلا به AIDS درگیری ریوی اغلب از سل قابل افتراق نیست. در بیماران مبتلا به AIDS عفونت منتشر با کمپلکس *M. avium* در مراحل بالینی انتهایی، که شمارش CD4 به زیر ۱۰۰ سلول در میکرولیتر رسیده باشد رخ می‌دهد؛ لذا، بررسی بافتی معمولاً گرانولوم‌ها را نشان نمی‌دهد و، در عوض، هیستوسیت‌های کف‌آلود «انباشته شده» با مایکوباکتری‌های آتیپیک دیده می‌شوند.

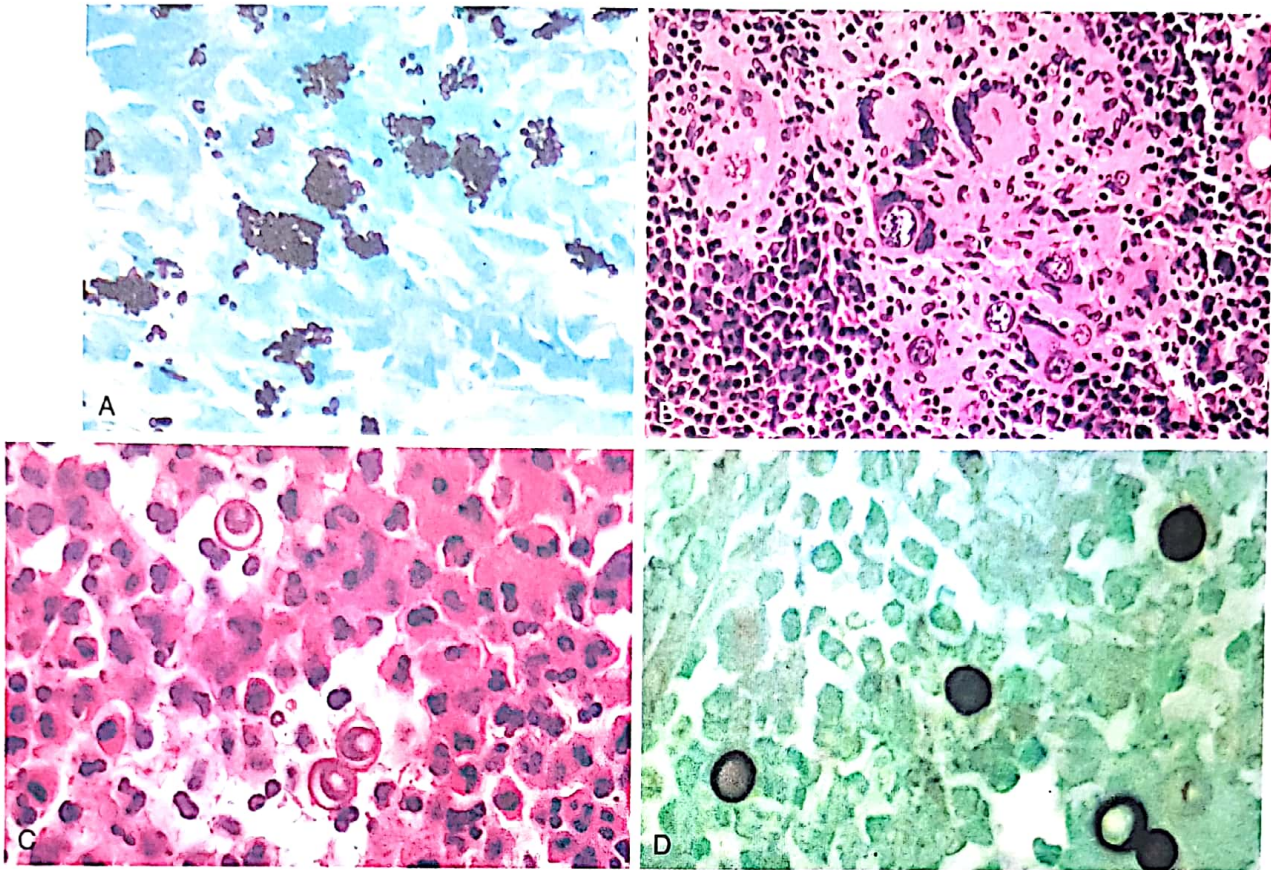
هیستوپلاسمون، کوکسیدیوید و مایکوز و بلاستوماکوز

عفونت‌هایی که توسط قارچ‌های دوشکلی ایجاد می‌شوند که شامل هیستوپلاسماکپسولاتوم، کوکسیدیوایدس ایمنیتس و بلاستومایسس درماتیتیدیس می‌باشند، با درگیری ریوی منفرد در افراد آلوده شده با ایمنی کافی تظاهر می‌یابد، در حالی که در بیماران با ایمنی مختل، بیماری به صورت منتشر دیده می‌شود. پاسخ‌های ایمنی با واسطه سلول T جهت مهار عفونت حیاتی بوده و در نتیجه افراد دارای ایمنی سلولی مختل (مثل مبتلایان به عفونت HIV) بیشتر مستعد عفونت سیستمیک می‌باشند. به علت همپوشانی تظاهرات بالینی بیماری‌های عفونی ناشی از این قارچ‌ها هر سه با هم در این بخش شرح داده می‌شوند.

همه‌گیرشناسی

هر قارچ دو شکلی توزیع جغرافیایی نمادین خود را به شرح زیر دارد:

- *H. Capsulatum* این قارچ در اوهایو، دره مرکزی رودخانه می‌سی‌سی‌پی، و در طول رشته کوه آپالاشین در جنوب شرقی ایالات متحده اندمیک است. خاک گرم و مرطوب که پر از فضله پرندگان و خفاش‌هاست محیط ایده‌آل برای رشد اشکال میسلیمی ایجاد می‌نماید که اسپورهای عفونی را تولید می‌کند.
- *C. immitis* این ارگانیزم در جنوب غربی و نواحی غرب دور ایالت متحده اندمیک است بویژه در دره سان خواکین کالیفرنیا که در آنجا عفونت کوکسیدیایی به اسم «تب



شکل ۴۱-۱۲. (A) اشکال مخمری هیستوپلازما کپسولاتوم که فاگوسیت‌ها را در غده لنفاوی فردی با هیستوپلاسموز منتشر انباشته‌اند (رنگ آمیزی نقره). (B) کوکسید یوایدومایکوزیس با اسفرول‌های دست‌نخورده درون سلول‌های غول‌پیکر چند هسته‌ای. (C) بلاستومایکوز با مخمرهای در حال جوانه‌زدن گرد و بزرگتر از نوتروفیل‌ها. به دیواره ضخیم و هسته خاص آنها توجه کنید (در سایر اشکال قارچی دیده نمی‌شود). (D) رنگ آمیزی نقره نمای جوانه‌های با پایه پهن که در ارگانیسم‌های بلاستومایسس ایمیتیس دیده می‌شود را مشخص کرده است.

خصوصیات بالینی

علائم بالینی ممکن است به اشکال زیر بروز کند: (۱) عفونت ریوی حاد (اولیه)، (۲) بیماری ریوی مزمن (گرانولوماتوز)، یا (۳) بیماری ارزنی منتشر. ندول‌های اولیه ریوی که از تجمعات ماکروفاژی مملو از ارگانیسم تشکیل شده است با ضایعات مشابه در گره‌های لنفاوی ناحیه‌ای همراه است. این ضایعات به شکل گرانولوم‌های کوچکی در می‌آیند که با سلول‌های غول‌آسا کامل شده و ممکن است دچار نکروز مرکزی و سپس فیبروز و کلسیفیکاسیون شوند. شباهت به سل اولیه بسیار بالا است و افتراق مستلزم شناسایی اشکال مخمری است (که با رنگ آمیزی نقره بهتر مشخص می‌شوند). علائم و نشانه‌های بالینی «مشابه آنفلوآنزا» بوده و اغلب خودبخود محدودشونده است. در میزبان مستعد، بیماری مزمن حفره‌ای (cavitary) ریه ایجاد می‌شود که بیشتر مشابه اشکال ثانویه سل، لوب فوقانی را می‌گیرد. گاهی این ضایعات قارچی، توده‌های دور ناف ریه ایجاد می‌کنند که از

دره‌ای^(۱) نیز نامیده می‌شود.

- *B. dermatitidis* در نواحی از ایالت متحده که هیستوپلاسموز شایع است اندمیک است.

ریخت‌شناسی

اشکال مخمری معمولاً به‌حدی مشخص هستند که سبب تشخیص هر قارچ در برش‌های بافتی می‌شود.

- *H. Capsulatum*: مخمر گرد یا بیضوی کوچک با قطری به اندازه $2-5\mu m$ (شکل ۴۱A-۱۲).
- *C. immitis*: یک اسفرول بدون جوانه با جدار ضخیم به قطر $20-60\mu m$ ، که معمولاً پر از اندوسپورهای ریز است (شکل ۴۱B-۱۲).
- *B. dermatitidis*: گرد تا بیضوی بوده و بزرگتر از هیستوپلازما است ($5-25\mu m$ قطر دارد) و تکثیر آن بطور مشخص از طریق جوانه‌هایی با «پایه ضخیم» است (شکل ۴۱C,D-۱۲).

وجود دارد که منجر به نامگذاری آن به بیماری انکلوژیون سیتومگالیک در عفونت علامت‌دار نوزادان، که فرم کلاسیک بیماری است می‌گردد. اگرچه بیماری انکلوژیون سیتومگالیک کلاسیک، یک بیماری چنددستگاهی است، عفونت CMV در این مبحث شرح داده می‌شود زیرا در بالغین دچار سرکوب ایمنی، به ویژه در بیماران دچار AIDS و گیرندگان پیوند مغز استخوان آلوزنیک، پنومونیت CMV یک مشکل جدی می‌باشد.

انتقال CMV با چند ساز و کار رخ می‌دهد، که به گروه سنی فرد مبتلا وابسته است:

- در جنین از طریق جفت از مادری که تازه مبتلا شده یا عفونت مجدداً فعال شده دارد (عفونت «CMV مادرزادی»).
- با انتقال ویروس از طریق ترشحات سرویکس و واژن در زمان تولد، یا بعداً، از طریق شیر مادری که عفونت فعال دارد (عفونت «CMV پری‌ناتال»).
- قبل از ورود به مدرسه، و به‌ویژه در مهدکودک‌ها، از طریق بزاق. کودکانی نوپایی که به این طریق دچار عفونت شده‌اند ویروس را به سهولت به والدین خود منتقل می‌نمایند.
- بعد از ۱۵ سالگی، راه مقاربتی شایع‌ترین روش انتقال است، ولی گسترش ممکن است از طریق تماس با ترشحات تنفسی و راه مدفوعی - دهانی نیز رخ دهد.
- انتقال ایاتروژنیک که می‌تواند در هر سنی از طریق پیوند اعضا یا انتقال خون رخ می‌دهد.

ریخت‌شناسی

از نظر بافت‌شناختی، بزرگی خاص سلول‌ها قابل توجه است. در اعضاء غددی، سلول‌های اپی‌تلیال پارانشیمی مبتلا بوده؛ در مغز، نورونها؛ در ریه، ماکروفاژها و سلول‌های پوششی و اندوتلیال؛ و در کلیه، سلول‌های اندوتلیال گلومرولی و پوشش توبولی مبتلا می‌شوند. سلول‌های مبتلا به شدت بزرگ شده، و معمولاً به قطر حدود $40\mu m$ رسیده و پلی‌مرفیسم هسته‌ای و سلولی را نشان می‌دهند. انکلوژیون‌های بازوفیلیک داخل هسته‌ای مشخص، حدود نیمی از قطر هسته را تشکیل می‌دهند و معمولاً از غشاء هسته توسط یک هاله شفاف مجزا می‌شوند (شکل ۴۲-۱۲). در سیتوپلاسم این سلول‌ها، انکلوژیون‌های بازوفیلی کوچکتر ممکن است دیده شوند.

نظر رادیولوژیک مشابه کارسینوم برونکوژنیک هستند. در این مرحله تظاهرات ممکن است شامل: سرفه، هموپتیزی و حتی تنگی نفس و درد قفسه صدری باشند.

در شیرخواران یا بالغین با ایمنی مختل، بویژه کسانی که عفونت HIV دارند، بیماری منتشر (معادل سل ارزنی) می‌تواند رخ دهد. تحت این شرایط، گرانولومی تشکیل نمی‌شود. در عوض تجمعات کانونی فاگوسیت‌های پر از اشکال مخمری، در سلول‌های تک‌هسته‌ای دستگاه فاگوسیتی دیده می‌شود که شامل کبد، طحال، گره‌های لنفاوی و بافت‌های لنفاوی دستگاه گوارش و مغز استخوان می‌گردد. آدرنال‌ها و مننژ نیز ممکن است درگیر شوند و در تعداد کمی از بیماران زخم‌هایی در بینی و دهان، روی زبان، و یا در حنجره ایجاد می‌گردد. بیماری منتشر یک بیماری تب‌دار پسر و صداست که با هیپاتواسپلنومگالی، آنمی، لکوپنی، و ترومبوسیتوپنی مشخص می‌گردد. عفونت‌های جلدی با ارگاناسم‌های بلاستومیسس منتشر، به طور شایع سبب هیپرپلازی برجسته اپیتلیال گشته، که ممکن است با کارسینوم سلول سنگفرشی اشتباه شوند.

پنومونی در میزبان دارای نقص ایمنی

یکی از شایع‌ترین و جدی‌ترین عوارض در افراد مبتلا به نقص سیستم ایمنی و دفاعی ناشی از بیماری، سرکوب ایمنی به دلیل پیوند عضو یا درمان ضد تومور یا پرتوتابی، ظهور ارتشاح ریوی و علایم عفونت (مثل تب) می‌باشد. بسیاری از پاتوژن‌هایی که فرصت‌طلب نامیده می‌شوند و عمده آنها به ندرت منجر به عفونت در افراد طبیعی می‌گردند، می‌توانند عوامل عفونی این پنومونی‌ها بوده و اغلب بیش از یک عامل، دخیل می‌باشد. بعضی نمونه‌ها از پاتوژن‌های شایعتر ریوی عبارتند از (۱) عوامل باکتریایی (پسودومونا آئروژینوزا، سوش‌های مایکوباکتریوم، لژیونلا پنوموفیلا و لیستریا مونوسیتوژن)، (۲) عوامل ویروسی (سیتومگالوویروس و هرپس ویروس) و (۳) عوامل قارچی (پنوموسیستیس زیرووسی، سوش‌های کاندیدا، سوش‌های آسپرژیلوس و کریپتوکوکوس نئوفورمانس).

عفونت‌های سیتومگالوویروس

سیتومگالوویروس (CMV)، که عضوی از خانواده ویروس هرپس است، ممکن است انواعی از تظاهرات بیماری را ایجاد کند، که تا حدودی بستگی به سن فرد مبتلا دارد ولی بیشتر به وضع ایمنی او وابسته می‌باشد. سلول‌های عفونی شده با ویروس دچار بزرگی کل سلول و هسته آن می‌شوند. در هسته یک انکلوژیون بزرگ که با هاله شفاف احاطه شده («چشم جغد»^(۱)،

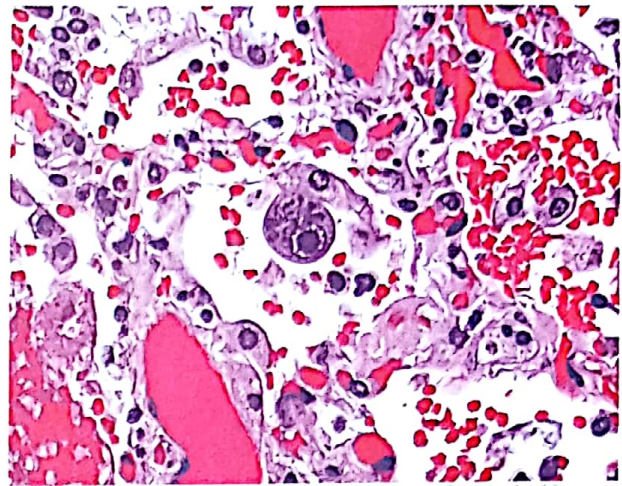
بینابینی تک‌هسته‌ای با کانونهای نکروز ایجاد می‌شود، که با سلولهای بزرگ نمادین دارای انکلوژیون همراه هستند. که می‌توانند به سوی ARDS پیشروی کنند. نکروز و زخم روده‌ای ممکن است رخ داده و شدید بوده، و به ایجاد «غشاء کاذب» (فصل ۱۴) و اسهال بسیار شدید و ناتوان‌کننده منجر شود. رتینیت CMV، که شایعترین فرم بیماری CMV فرصت‌طلب است، می‌تواند به تنهایی یا به همراه درگیری ریه و دستگاه گوارش رخ دهد. تشخیص عفونت CMV با مشاهده انکلوژیون‌های خاص ویروسی در برش‌های بافتی، کشتهای موفق ویروسی، افزایش تیتراژ آنتی‌بادی ضد ویروسی، و استفاده کمی یا کیفی از سنجش PCR در تشخیص DNA CMV داده می‌شود. روش اخیر سبب بروز انقلابی، در نحوه پایش بیماران بعد از پیوند شده است.

پنومونی پنوموسیستیس

P. jiroveci (که قبلاً *P. carinii* نامیده می‌شد)، عفونت فرصت‌طلبی است که عامل آن قبلاً یک پروتوزوا محسوب می‌گردید، ولی امروزه به عنوان قارچ طبقه‌بندی می‌شود. شواهد سرولوژیک نشان داده‌اند که تمامی افراد در چند سال اولیه زندگی در معرض پنوموسیستیس قرار داشته‌اند، ولی در اکثر موارد بیماری نهفته می‌ماند. فعال شدن مجدد به همراه ایجاد بیماری بالینی تقریباً فقط در افرادی که ایمنی سرکوب شده دارند دیده می‌شود. در حقیقت، *P. jiroveci* یک عامل بسیار شایع عفونت در بیماران مبتلا به AIDS است، و می‌تواند در شیرخواران دچار سوءتغذیه شدید و افراد با ایمنی سرکوب شده (به ویژه بعد از پیوند عضو و در بیمارانی که شیمی درمانی سیتوتوکسیک و کورتیکواستروئید می‌گیرند)، عفونت ایجاد نماید. در بیماران مبتلا به AIDS، احتمال گرفتن عفونت *P. jiroveci* به نسبت معکوس با شمارش $CD4^+$ افزایش می‌یابد. شمارش کمتر از $200/\mu L^3$ ارزش اخباری بالایی دارد. عفونتهای پنوموسیستیس به طور عمده محدود به ریه بوده، و ایجاد پنومونیت بینابینی می‌نمایند.

ریخت‌شناسی

از نظر میکروسکوپی، نواحی مبتلای ریوی در رنگ‌آمیزی با هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) اگزودای صورتی رنگ و کف‌آلود داخل آلوئولی مشخصی دارند («اگزودای پشمکی»^(۱)) (شکل ۴۳A-۱۲)، و تیغه‌ها با ادم و ارتشاح تک‌هسته‌ای مختصر ضخیم شده‌اند. رنگ‌آمیزی اختصاصی



شکل ۴۲-۱۲. عفونت سیتومگالوویروسی ریه. انکلوژیون نمادین هسته‌ای مجزا و انکلوژیون‌های متعدد سیتوپلاسمی در یک سلول بزرگ شده دیده می‌شود.

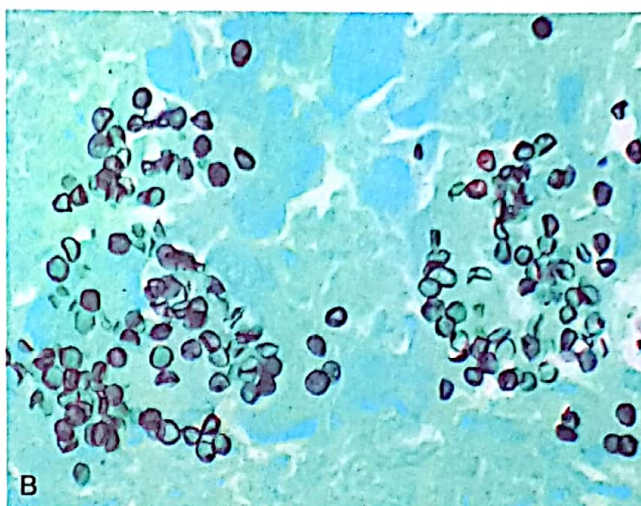
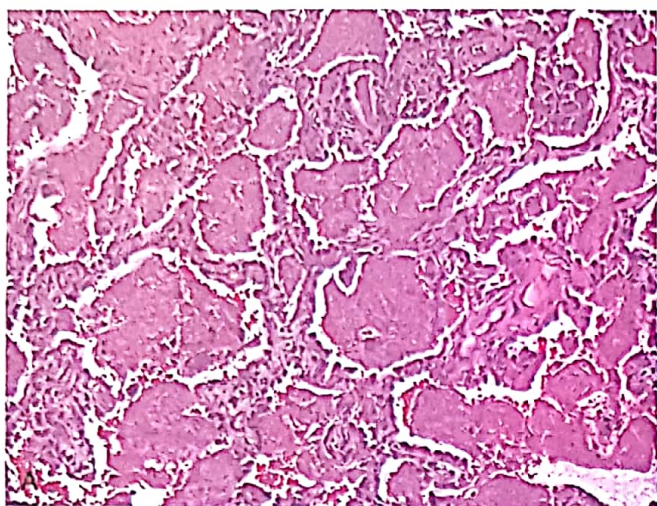
منونوکلئوز سیتومگالوویروسی

در کودکان کم‌سن و بالغین سالم، بیماری معمولاً بدون علامت است. در تحقیقات جهانی ۵۰٪ تا ۱۰۰٪ بالغین در سرم خود آنتی‌بادی ضد CMV دارند، که معرف تماس قبلی است. شایعترین تظاهر بالینی عفونت CMV در میزبان با ایمنی خوب بعد از دوران نوزادی، بیماری شبیه به منونوکلئوز عفونی است، که علایم آن عبارتند از: تب، لنفوسیتوز آتیبیک، لنفادنوپاتی و هیپاتومگالی همراه با تستهای مختل کبدی که معرف هپاتیت خفیف می‌باشد، اغلب بیماران بدون بروز شکل بهبود می‌یابند، ولی ترشح ویروس در مایعات بدن برای ماهها تا سالها باقی می‌ماند. فارغ از حضور یا فقدان علایم بالینی بدنبال عفونت، بیماری که دچار عفونت شده است برای تمام عمر از نظر سرولوژی مثبت می‌شود. ویروس به صورت خفته در لکوسیتها، که مخزن اصلی ویروس هستند، باقی می‌ماند.

عفونت CMV در افراد دچار سرکوب ایمنی

عفونت CMV مرتبط با سرکوب سیستم ایمنی با شیوع بیشتری در گیرندگان پیوند (مانند: قلب، کبد، کلیه، ریه، یا سلول بنیادی آلونژیک) و در بیماران دارای ایدز روی می‌دهد. این می‌تواند عفونت اولیه و یا فعالیت مجدد عفونتی نهفته باشد. CMV، شایع‌ترین پاتوژن ویروسی فرصت‌طلب در ایدز است.

در تمامی موارد فوق، عفونت‌های CMV منتشر تهدیدکننده حیات و جدی، عمدتاً باعث درگیری ریه (پنومونی)، دستگاه گوارش (کولیت)، و شبکه (رتینیت) می‌شوند؛ معمولاً دستگاه عصبی مرکزی درگیر نمی‌شود. در پنومونیت، ارتشاح



شکل ۴۳-۱۲. پنومونی پنوموسیستیس. (A) آلوئول با اگزودای بدون سلول مشخص کف آلود پر شده است. (B) رنگ آمیزی نقره کیست های فنجانی شکل و گرد را درون اگزودا نشان می دهد.

عفونت های قارچی فرصت طلب

کاندیداز

شایعترین قارچ بیمارزا، کاندیدا آلبیکانس است. به طور طبیعی در حفره دهانی، دستگاه گوارش و واژن بسیاری از افراد مقیم است. کاندیداز سیستمیک (با پنومونی همراه) یک بیماری محدود به بیماران دارای نقص ایمنی می باشد. تظاهرات متنوع عفونت های ناشی از گونه های کاندیدا در این فصل توضیح داده می شود.

ریخت شناسی

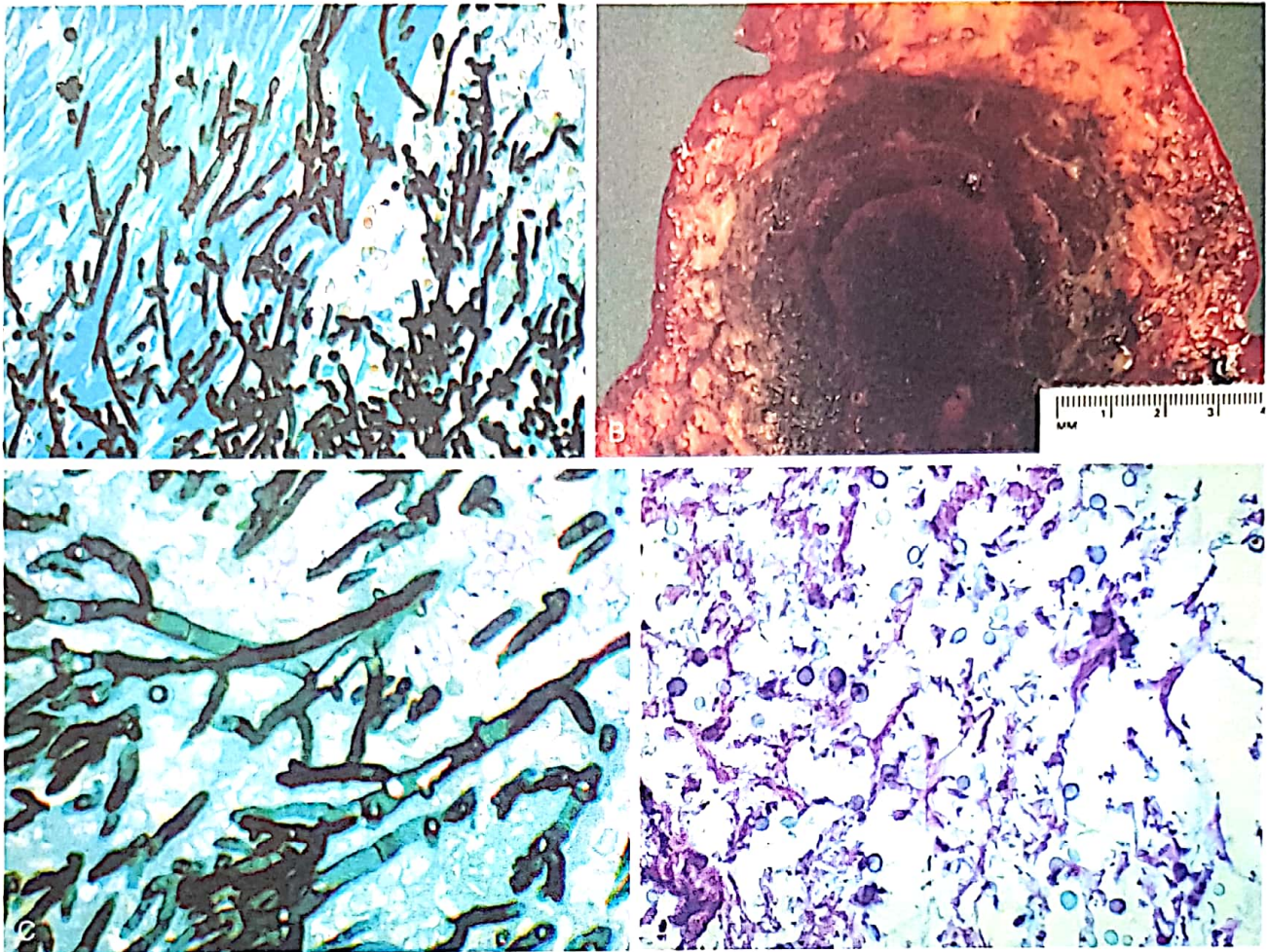
در برش های بافتی، کاندیدا آلبیکانس اشکال شبه مخمری (بلاستوکونیایا)، هایفای کاذب و هایفای حقیقی را نشان می دهد (شکل ۴۴A-۱۲). هایفای کاذب سرخ تشخیصی مهمی برای کاندیدا آلبیکانس به شمار می رود و به صورت سلول های مخمر جوانه زنی است که انتها به انتها به هم متصل هستند و لذا مشابه هایفای قارچی حقیقی هستند. ارگانیسم ها ممکن است با رنگ آمیزی H&E معمولی قابل مشاهده باشند ولی برای تشخیص بهتر پاتوژنها، از برخی رنگ های خاص «قارچی» (پریودیک اسیدشیف و متانین نقره گوموری) استفاده می شود.

تظاهرات بالینی

کاندیداز می تواند غشاهای مخاطی، پوست و اعضای عمقی (کاندیداز مهاجم) را درگیر سازد.

جهت نشان دادن ارگانیسم لازم است. رنگ آمیزی نقره برش های بافتی، کیست های گرد تا شبیه فنجان (به قطر $10-4 \mu m$) - اغلب به همراه اجسام داخل کیستی اما بدون جوانه - را در اگزودای آلوئولی نشان می دهد (شکل ۴۳B، ۱۲).

تشخیص پنومونی پنوموسیستیس در هر بیمار با ایمنی مختل که دچار علایم تنفسی بوده و یافته های غیرطبیعی در رادیوگرافی قفسه صدری دارد باید مدنظر باشد. تب، سرفه خشک و تنگی نفس در ۹۰٪ تا ۹۵٪ از بیماران دیده می شود، که در آنها شواهد رادیوگرافیکی ارتشاح دوطرفه دور نافی و قاعده ریه ها نمادین می باشد. هیپوکسی شایع است، و مطالعات عملکرد ریوی نقایص تحدیدی ریوی را نشان می دهند. حساسترین و مؤثرترین روش تشخیص، یافتن ارگانیسم در خلط القاء شده یا در مایعات شستشوی برونکوالوئولار با استفاده از ایمونوفلوروسنت می باشد. علاوه بر رنگ آمیزی های بافتی که قبلاً توضیح داده شد، استفاده از کیت های آنتی بادی ایمونوفلورسانس و سنجش های بر پایه PCR در نمونه های بالینی مرسوم گشته است. در صورت شروع درمان قبل از درگیری گسترده، احتمال بهبودی بالا است؛ ولی، از آنجا که تعدادی از ارگانیسم ها به ویژه در بیماران مبتلا به AIDS علیرغم درمان پایدار می مانند، تا زمانی که علل زمینه ای سرکوب ایمنی برطرف نگردند یا درمان پروفیلاکسی استفاده نشود، احتمال عود بالا است.



شکل ۴۴-۱۲. ریخت‌شناسی عفونت‌های قارچی. A، ارگانیسم کاندیدا هیفای کاذب و مخمرهای جوانه‌زن دارد (رنگ آمیزی نقره). B، آسپرژیلوس مهاجم ریه (نمای ظاهری) در گیرنده‌ای که پیوند مغز استخوان داشته است. C، رنگ آمیزی متنامین نقره گومری (GMS) نشان‌دهنده هیفای تیغه‌دار با شاخه‌های با زاویه حاده می‌باشد که با آسپرژیلوس منطبق است. D، کریپتوکوکوزیس ریه در بیمار مبتلا به AIDS. ارگانیسم‌ها اندازه متفاوتی دارند.

- شایع‌ترین تظاهر کاندیدیاز، عفونت سطحی در سطوح مخاطی حفره دهانی (برفک) است. تکثیر شدید قارچ‌ها غشاء کاذب سفید - خاکستری و کثیفی را ایجاد می‌کند که از ارگانیسم‌های درهم و برهم و بقایای التهابی تشکیل شده است. در قسمت‌های عمقی‌تر پرخونی و التهاب مخاطی وجود دارد. این شکل کاندیدیاز در نوزادان، بیماران ناتوان و کودکانی که بدلیل آسم کورتیکواستروئید خوراکی می‌گیرند، و بعد از مصرف آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف که فلور طبیعی باکتریال دهان را از بین می‌برند دیده می‌شود. دیگر گروه پرمخاطره شامل بیماران HIV مثبت است، بیماری‌هایی که برفک دهانی دارند که با وضعیتی زمینه‌ای مرتبط نمی‌باشد را باید از لحاظ عفونت HIV بررسی کرد.
- واژینیت کاندیدیایی شکل بسیار شایع عفونت واژینال در زنان است، بویژه کسانی که دیابت یا حاملگی دارند یا از قرص‌های ضدباروری خوراکی استفاده می‌کنند.
- ازوفازیت کاندیدیایی در بیماران مبتلا به AIDS و آنهایی که بدخیمی‌های خونی - لنفاوی دارند، شایع است. این بیماری با دیسفاژی (بلع دردناک) و درد خلف جناغی تظاهر می‌کند؛ اندوسکوپیی، پلاک‌های سفید و غشاء کاذب مشابه تغییرات برفک دهانی بر روی مخاط مری را نشان می‌دهد. کاندیدیاز پوستی می‌تواند به اشکال مختلفی تظاهر کند که شامل عفونت خود ناخن (انیکومایکوز)، کناره ناخن («پارونیشی»)، فولیکول مو («فولیکولیت»)، عفونت چین‌های مرطوب پوستی نظیر پره‌های انگشتان و شست (اینترتریگو)، و پوست آلت تناسلی («بالانیت») می‌باشد. «راش پوشکی» عفونت جلدی کاندیدیایی است که در پرنه شیرخواران، در ناحیه تماس با پوشک خیس دیده می‌شود. کاندیدیاز مزمن پوستی مخاطی بیماری مزمن و صعب‌العلاجی است که غشاهای مخاطی، پوست، مو و ناخن را می‌گیرد؛ این بیماری با نقص‌های زمینه‌ای سلول T همراه

جوهر هندی (Indian ink) یا پرپودیک اسید - شیف به طور مؤثری قارچ را مشخص می‌سازد؛ و (۲) آنتی ژن پلی‌ساکاریدی کپسولی، سوبسترای کریپتوکوکی آزمون لاتکس آگلوتیناسیون است، که در بیش از ۹۵٪ بیماران آلوده با این ارگانیسم‌ها مثبت است.

تظاهرات بالینی

کریپتوکوکوزیس انسانی معمولاً به اشکال بیماری ریوی، دستگاه عصبی مرکزی، یا منتشر دیده می‌شود. کریپتوکوکوس بیشتر با استنشاق خاک یا فضله پرندگان کسب می‌شود. قارچ ابتدا در ریه‌ها مستقر شده و سپس به سایر نواحی بویژه منژ منتشر می‌شود. محل‌های درگیری با پاسخ بافتی متغیر مشخص می‌شود، که از تکثیر فراوان ارگانیسم‌های ژلاتینی همراه با حضور اندک یا فقدان ارتشاح سلول‌های التهابی (در بیماران با نقص ایمنی) تا واکنش گرانولوماتوز (در بیمار با قدرت واکنش بیشتر) متغیر است. در بیمار با سرکوب ایمنی، قارچ‌ها به صورت توده‌های ژلاتینی در منژ رشد می‌کنند یا به فضاهای دور عروقی ویرشو - روبین^(۱) تهاجم نموده، و ضایعات شبیه حباب صابون ایجاد می‌کنند.

کپک‌های فرصت طلب

موکورمایکوز و آسپرژیلوس مهاجم عفونت‌های ناشایعی بوده و اغلب محدود به میزبان‌های دچار نقص ایمنی، بویژه افراد با بدخیمی‌های خونی و لنفی، یا نوتروپنی شدید، آنهایی که تحت درمان با کورتیکواستروئید قرار می‌گیرند، یا گیرندگان پیوند آلونژیک سلول بنیادی می‌باشد.

ریخت‌شناسی

موکورمایکوز توسط گروهی از قارچ‌ها به اسم زیگوماست‌ها ایجاد می‌شود. هایفی‌های آنها بدون تیغه هستند و با زاویه‌های عمودی منشعب می‌شوند؛ برعکس، هایفی ارگانیسم‌های آسپرژیلوس دارای تیغه بوده و با زاویه‌های حادثری منشعب می‌شوند (شکل ۴۴-۱۲). ریزوپوس و موکور دو قارچ با اهمیت طبی در کلاس زیگوماست‌ها هستند. هم زیگوماست و هم آسپرژیلوس واکنش غیراختصاصی و چرکی و گاهی گرانولوماتوزی ایجاد می‌کنند که تمایل به تهاجم به جدار عروق و ایجاد نکروز عروقی و انفارکت دارند.

است. شرایط همراه شامل بیماری‌های غدد درون‌ریز (به‌طور شایع هیپوپاراتیروئیدی و بیماری آدیسون) و وجود اتوانتی‌بادی‌ها می‌باشد. کاندیدایز منتشر در این بیماری نادر است. یک یافته جدید مبنی بر این است که زیرمجموعه TH17 از سلول‌های CD4+ T، نقشی مخصوصاً مهم را در دفاع بر علیه کاندیدا و تعداد کمی از سایر قارچ‌ها بازی می‌کند. بیماران دارای جهش‌هایی که پاسخ‌های TH17 را تحت تأثیر قرار می‌دهند نسبت به کاندیدایزیس شدید پوستی - مخاطی بسیار حساس و مستعد می‌باشند (به عنوان مثال: سندرم جاب "Job syndrome").

• کاندیدایز مهاجم معرف گسترش خونی ارگانیسم‌ها به بافتها و اعضای مختلف است. اشکال شایع شامل: (۱) آبسه‌های کلیوی، (۲) آبسه‌های میوکارد و اندوکاردیت، (۳) گرفتاری مغز (بیشتر منژیت، ولی میکروآبسه‌های پارانشیمی نیز رخ می‌دهد)، (۴) اندافتالمیت (تقریباً تمام اجزاء چشم می‌توانند مبتلا شوند)، (۵) آبسه‌های کبدی و (۶) پنومونی کاندیدایی که معمولاً به صورت انفیلترهای ندولار دوطرفه تظاهر می‌کند و مشابه پنومونی پنوموسیستیس است (مطالب قبلی را ببینید). بیماران با لوکمی حاد که بعد از شیمی درمانی به شدت نوتروپنیک می‌شوند به خصوص مستعد ایجاد بیماری سیستمیک هستند. اندوکاردیت کاندیدایی، شایعترین اندوکاردیت قارچی است و معمولاً در بیمارانی که دریچه مصنوعی قلبی دارند یا سوء مصرف‌کنندگان داخل وریدی مواد رخ می‌دهد.

کریپتوکوکوزیس

کریپتوکوکوزیس که توسط *C. neoformans* ایجاد می‌شود ندرتاً در افراد سالم رخ می‌دهد. این بیماری تقریباً فقط به صورت یک عفونت فرصت طلب در میزبان‌های دچار نقص ایمنی، به ویژه بیمارانی که AIDS یا بدخیمی‌های خونی یا لنفی دارند، دیده می‌شود.

ریخت‌شناسی

این قارچ یک مخمر $5-10\mu m$ است که کپسولی ضخیم و ژلاتینی داشته و از طریق جوانه‌زدن تولیدمثل می‌کند (شکل ۴۴-۱۲). برخلاف عفونت‌های کاندیدا اشکال هایفای کاذب و هایفای حقیقی دیده نمی‌شود. کپسول ارزش فراوانی در تشخیص دارد: (۱) کپسول در رنگ‌آمیزی H&E متداول، مستقیماً دیده نمی‌شود ولی اغلب یک "هاله" روشن در اطراف هر قارچ دیده می‌شود که همان منطقه‌ای است که توسط کپسول اشغال شده است. رنگ‌آمیزی‌های

1- Virchow-Robin space

تظاهرات بالینی

در موکورمایکوز رینوسریال^(۱) و ریوی زیگومايستها تمایل به کولونیزه شدن در حفره بینی یا سینوسها را دارند و سپس با تهاجم مستقیم به مغز، چشم و سایر ساختمانهای سر و گردن گسترش می یابند. بیمارانی که کتواسیدوز دیابتی دارند بیشتر مستعد ایجاد شکل تهاجمی و برق آسای موکورمایکوز رینوسریال هستند. بیماری ریوی می تواند لوکالیزه باشد (مثل ضایعات حفره ای) و یا می تواند از نظر رادیولوژیک به صورت درگیری ارزنی منتشر تظاهر کند.

آسپرژیلوس مهاجم تقریباً فقط در بیماران با ایمنی سرکوب شده دیده می شود. این قارچ به صورت ترجیحی در ریه ها لوکالیزه می شود و عفونت معمولاً به صورت پنومونی نکروزان تظاهر می نماید (شکل ۴۴B-۱۲). گسترش سیستمیک، به ویژه به مغز، اغلب یک عارضه کشنده است.

آسپرژیلوس برونکوپولمونی آلرژیک در بیماران آسمی رخ می دهد که ناگهان دچار تشدید علائم، بواسطه افزایش حساسیت نوع I علیه قارچ رشدکننده در برونشها می گردند. چنین بیمارانی اغلب آنتی بادی IgE در گردش بر ضد آسپرژیلوس، و آئوزینوفیلی محیطی دارند.

شکل گیری آسپرژیلوما («توب قارچی») در اثر کلونیزاسیون حفره های قبلی ریوی (نظیر برونشهای گشاد شده یا کیست های ریوی و ضایعات حفره ای بعد از سل) با قارچ ایجاد می شود؛ این توده ها می توانند مثل دریچه های توبی عمل کنند و حفره را مسدود نموده، بنابراین مستعدکننده بیمار به هموپتیزی و عفونت باشند.

بیماری ریوی در عفونت ویروس نقص ایمنی انسانی

هنوز هم بیماری ریوی شریک اصلی بیماری و مرگ و میر در افراد مبتلا به HIV می باشد. اگرچه استفاده از عوامل ضد رترو ویروسی و پیش گیری دارویی مؤثر سبب کاهش شیوع و بهبود نتیجه شده است، ولی تعداد زیاد موارد درگیر سبب شده است تشخیص و درمان بسیار مشکل باشد.

● علی رغم تأکید بر عفونتهای «فرصت طلب»، لازم به ذکر است که عفونت باکتریایی دستگاه تنفسی تحتانی که توسط پاتوژن های «معمول» ایجاد می شود یکی از جدی ترین اختلالات ریوی در عفونت HIV است. ارگانیسم های دخیل شامل استرپتوکوک پنومونه، استافیلوکوک طلایی، هموفیلوس انفلوآنزا و باسیلهای گرم منفی می باشند. پنومونی های باکتریال در بیماران مبتلا به HIV شایع تر و

شدیدتر بوده و در مقایسه با افراد بدون عفونت HIV، بیشتر با باکتری می همراهند.

● تمامی ارتشاحات ریوی که در افراد آلوده به HIV دیده می شود عفونی نیستند. برخی بیماری های غیر عفونی، شامل سارکوم کاپوزی (فصول ۹ و ۴)، لنفوم غیرهوجکین ریه (فصل ۱۱)، و سرطان اولیه ریه، با شیوع بیشتری رخ می دهند و باید رد شوند.

● شمارش سلول CD4+ T در محدود کردن تشخیص های افتراقی مهم است. به عنوان یک قانون سرانگشتی، احتمال عفونت های باکتریال و سلی در شمارش سلولهای CD4+ بالاتر بیشتر بوده (بیش از $500/mm^3$ سلول)، پنومونی پنوموسیستیس معمولاً در شمارش CD4+ کمتر از $200/mm^3$ عدد در mm^3 روی می دهد. در حالی که عفونتهای CMV و کمپلکس *M. avium* تا مراحل انتهایی سرکوب ایمنی (شمارش CD4+ کمتر از $50/mm^3$) نادر می باشند. در نهایت، نکته مهم در بیماری ریوی در بیماران آلوده به HIV این است که ممکن است بیش از یک عامل داشته باشد، و حتی پاتوژن های معمول ممکن است مسؤول بیماری با تظاهرات غیرعادی باشند.

تومورهای ریه

هر چند ریه ها محل شایع متاستازهایی هستند که از تومورهای خارج از قفسه صدری برمی خیزند، ولی تومورهای اولیه ریه نیز بیماری های شایعی هستند. تقریباً ۹۵٪ از تومورهای اولیه ریوی کارسینوما هستند؛ ۵٪ باقیمانده، گروهی نامتجانس را تشکیل می دهند که شامل کارسینوئیدها، بدخیمی های مزانشیمی (نظیر فیبروسارکوم و لیومیوم)، لنفوما، و محدود ضایعات خوش خیم هستند. شایعترین تومور خوش خیم، «هامارتوم» کروی، کوچک (۳-۴cm) و مجزائی است که اغلب به صورت اصطلاحاً ضایعه سکه ای در رادیوگرافی قفسه صدری دیده می شود. این تومور عمدتاً از غضروف بالغ درست شده است ولی اغلب مخلوط با چربی، بافت فیبروز، و عروق خونی با نسبت های مختلف می باشد. ناهنجاری های سایتوژنیک کلونال ثابت شده اند و نشانگر این مسأله اند که این تومور یک نئوپلاسم خوش خیم است، گرچه همچنان به طور شایعی به آن هامارتوم اطلاق می شود.

کارسینوم‌ها

به درمان جراحی پاسخ نمی‌دهند. لذا، بهترین راه درمان آنها شیمی‌درمانی، با یا بدون پرتوتابی است. برعکس NSCLC ها با احتمال بیشتری قابل برداشتن بوده و معمولاً به طور ضعیفی به شیمی‌درمانی پاسخ می‌دهند؛ هر چند، اکنون درمان‌هایی در دسترس هستند که محصولات ژنی جهش یافته خاصی که در زیرمجموعه‌های متنوعی از NSCLC خصوصاً در آدنوکارسینوم‌ها وجود دارند را هدف قرار می‌دهند. بنابراین NSCLC باید به زیرگونه‌های بافت‌شناسی و مولکولی تقسیم شود.

سبب‌شناسی و پاتوژنز

کارسینوم‌های ریه مرتبط با سیگارکشیدن، از تجمع پله‌ای گروهی از اختلالات ژنتیکی (تخمین زده می‌شود که برای کارسینوم سلول کوچک، هزاران می‌باشند) برمی‌خیزند که منجر به تبدیل سلول‌های پیشروی خوش‌خیم در ریه به سلول‌های سرطانی می‌شود.

توالی تغییرات ملکولی تصادفی نبوده و مسیری قابل پیش‌بینی را طی می‌کنند که به موازات پیشرفت بافتی به سمت سرطان می‌باشد. برای مثال، غیرفعال شدن ژن سرکوب‌کننده تومور قرار گرفته بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۳ (3p)، واقعه‌ای بسیار زودرس است، در حالی که موتاسیون‌های TP53 و یا فعال شدن انکوژن KRAS نسبتاً در مراحل دیررس رخ می‌دهند. مهم‌تر اینکه، بنظر می‌رسد برخی تغییرات ژنتیکی مثل از دست دادن ماده کروموزومی در 3p، حتی در اپی‌تلیوم خوش‌خیم برونشی فرد مبتلا به کانسر ریه و نیز در مخاط تنفسی سیگاری‌هایی که کانسر ریه ندارند ملاحظه می‌شود، و این مسأله بیان می‌دارد که سطوح وسیعی از مخاط تنفسی بعد از تماس با کارسینوژنها دچار موتاسیون شده‌اند («اثر field»^(۲)). در این زمینه مساعد، آن دسته از سلول‌ها که دچار موتاسیونهای تجمعی اضافه شده می‌گردند، در نهایت تبدیل به سرطان می‌گردند. در زیر مجموعه‌ای از آدنوکارسینوم‌ها، مخصوصاً مواردی که در زنان غیرسیگاری خاور دور دیده می‌شود، جهش‌های فعال‌کننده گیرنده عامل رشد اپیدرمی (EGFR) دیده می‌شود. قابل توجه آنکه این تومورها به شدت به گروهی از عوامل که انتقال سیگنال از طریق EGFR را مهار می‌کنند، حساس می‌باشند، گرچه، پاسخ اغلب کوتاه‌مدت است. جهش‌های EGFR و K-RAS (در ۳۰٪ از آدنوکارسینوم‌ها) متقابلاً انحصاری هستند، سایر جهش‌هایی

کارسینوم ریه ("سرطان ریه" نیز نامیده می‌شود) بدون شک تنها مهم‌ترین علت مرگ ناشی از سرطان در کشورهای صنعتی است و زمانی طولانی است که این موقعیت را در جنس مذکر آمریکائیان حفظ کرده است و مسؤول ۱/۳ موارد مرگ ناشی از سرطان در مردها است، و به تازگی علت اصلی مرگ ناشی از سرطان در زنان نیز گشته است. براساس تخمین انجمن سرطان آمریکا (American Cancer Society) برای سال ۲۰۱۱، حدود ۲۲۱،۱۰۰ مورد جدید سرطان ریه و ۱۵۶،۹۰۰ مرگ را شامل می‌شود. شیوع بین مردان به تدریج در حال کاهش است، ولی در زنان در حال افزایش بوده و بعد از سال ۱۹۸۷، تعداد زنانی که هر ساله از سرطان ریه فوت می‌کنند، در مقایسه با سرطان پستان بیشتر می‌باشد. این آمار بدون شک رابطه علیتی بین سیگار کشیدن و کانسر ریه را منعکس می‌سازد. حداکثر بروز سرطان ریه در بین دهه ۵۰ و ۶۰ زندگی است. در زمان تشخیص، بیش از ۵۰٪ از بیماران متاستاز دوردست دارند، و ۱/۴ آنها درگیری گره‌های لنفاوی ناحیه‌ای دارند. پیش‌آگهی سرطان ریه خوب نیست: میزان بقای عمر ۵ ساله در تمام مراحل سرطان ریه تقریباً ۱۶٪ است، عددی که طی ۳۰ سال گذشته تغییر چندانی نکرده است. حتی در بیماری محدود به ریه، میزان بقای ۵ ساله تنها ۴۵٪ معمول می‌باشد.

۴ نوع عمده بافت‌شناسی کارسینوم ریه، شامل آدنوکارسینوم، کارسینوم سلول سنگفرشی، کارسینوم با سلول کوچک و کارسینوم با سلول بزرگ است (جدول ۷-۱۲). در برخی موارد، مجموعه‌ای از نماهای بافتی داریم (مثلاً کارسینوم با سلول کوچک و آدنوکارسینوم) از میان اینها، کارسینوم‌های سلول سنگفرشی و سلول کوچک، قویترین ارتباط را با سیگارکشیدن نشان می‌دهند. احتمالاً به دلیل تغییرات در مدل‌های سیگارکشیدن در آمریکا، آدنوکارسینوم در سالهای اخیر جایگزین کارسینوم سلول سنگفرشی بعنوان شایعترین تومور اولیه ریه شده است. از طرف دیگر آدنوکارسینوم‌ها شایعترین تومور اولیه در زنان، افرادی که هرگز سیگار نکشیده‌اند، و کسانی که کمتر از ۴۵ سال دارند می‌باشد.

• تاکنون، کارسینوم‌های برونکوژنیک به دو دسته عمده تقسیم شده‌اند: سرطان ریه با سلول کوچک (SCLC)^(۱) و سرطان ریه با سلول غیرکوچک (NSCLC). مورد اخیر شامل آدنوکارسینوم، کارسینوم سلول سنگفرشی، و کارسینوم با سلول بزرگ است.

• علت اصلی این تقسیم‌بندی تاریخی این است که تقریباً تمام SCLC ها در زمان تشخیص متاستاز داده‌اند و لذا

جدول ۷-۱۲. طبقه بندی بافت شناسی تومورهای اپی تلیال بدخیم ریه

آدنوکارسینوم*

زیرگونه های آسینار، پاپیلری، میکروپاپیلری، توپر (solid)، با غلبه طرح

لیپیدیک (Lepidic)، موسینی

کارسینوم سلول سنگفرشی

کارسینوم سلول بزرگ

کارسینوم نورواندوکراین سلول بزرگ

کارسینوم سلول کوچک

کارسینوم سلول کوچک مختلط

کارسینوم آدنواسکواموس

کارسینوم های همراه با اجزای پلئومورفیک، سارکوماتوئید، یا سارکوماتوز

کارسینوم سلول دوکی شکل

کارسینوم سلول غول آسا

تومور کارسینوئید

تیپیکال، آتیپیکال

کارسینوم های تیپ غده بزاقی

کارسینوم طبقه بندی نشده

* آدنوکارسینوم و کارسینوم سلول سنگفرشی و کارسینوم سلول بزرگ

مجموعاً به عنوان کارسینوم ریه غیرسلول کوچک (NSCLC) خوانده می شوند.

افزایش دارد. نظر به اینکه تنها ۱۱٪ از سیگاری های قهار دچار سرطان ریه می شوند، به هر حال، سایر فاکتورهای مستعدکننده نیز باید در پاتوژنز این بیماری کشنده عمل کنند. به دلایلی که هنوز مشخص نیست، زنان نسبت به مردان حساسیت بیشتری به کارسینوژنهای تنباکو دارند. اگرچه قطع مصرف سیگار سبب کاهش میزان بروز سرطان ریه در طی زمان می گردد، ولی هیچگاه به سطح عادی نمی رسد. در حقیقت، تغییرات ژنتیکی که پیش درآمد سرطان ریه هستند برای سالهای متمادی در پوشش برونشی افرادی که قبلاً سیگاری بوده اند باقی می مانند. در سیگاری های غیرفعال (passive smoker) (کسانیکه در مجاورت فرد سیگاری قرار دارند)، ریسک سرطان ریه دو برابر فرد غیرسیگاری است. کشیدن پیپ و سیگار برگ نیز سبب افزایش خطر به صورت متوسط می گردد.

سایر عوامل ممکن است هماهنگ با سیگار کشیدن یا به خودی خود برای برخی از سرطان های ریه مسؤول باشند و شاهد آن شیوع فزاینده این شکل از بدخیمی در معدن کاران سنگ های معدنی رادیواکتیو، کارکنان با آربستوز، و کارگران در معرض غبارهای حاوی آرسنیک، اورانیوم، نیکل، وینیل کلراید، و گاز خردل می باشد. مواجهه با آربستوز خطر سرطان ریه را در غیرسیگاری ها، ۵ برابر افزایش می دهد. برعکس، سیگاری های قهار که با آربستوز مواجهه دارند، تقریباً ۵۵ برابر بیشتر خطر ایجاد سرطان ریه را نسبت به غیرسیگاری هایی که با آربستوز مواجه نیستند دارند.

اگرچه سیگار کشیدن و سایر عوامل محیطی در بروز سرطان ریه غالب هستند، این نکته کاملاً شناخته شده است که تمامی افرادی که با دود تنباکو مواجه بوده اند، دچار سرطان نمی شوند. محتمل است که اثر موتاژنیک کارسینوژن ها توسط عوامل ارثی (ژنتیک) تعدیل می شوند. قابل یادآوری است که بسیاری از موارد شیمیایی (پروکارسینوژن ها) به فعال شدن متابولیک از طریق سیستم آنزیم مونو اکسیژناز P450 برای تبدیل به کارسینوژن های نهایی نیاز دارند (فصل ۵). شواهدی وجود دارند که افراد دارای پلی مورفسم های خاص ژنتیکی که ژن های P450 را درگیر می سازند، توانایی فزاینده ای برای متابولیزه کردن پروکارسینوژن های مشتق از دود سیگار را دارند، و بنابراین به طور قابل درکی بیشترین خطر را برای ایجاد سرطان ریه متحمل می شوند. به طور مشابهی، افرادی که لنفوسیت های خون محیطی شان تحت شکستن های کروموزومی پس از مواجهه با کارسینوژن های ناشی از تنباکو (ژنوتیپ حساس به موتاژن) قرار گرفته اند، خطری بیش از ۱۰ برابر برای ایجاد سرطان ریه به نسبت

که در ۴٪ تا ۶٪ از آدنوکارسینوم ها روی می دهد، ژن های الحاقی تیروزین کیناز EML4-ALK و تقویت کننده های ژن تیروزین کیناز c-MET هستند. این اختلالات، هر چند نادر، به علت مفاهیم درمانیشان مهمند، به طوری که می توانند توسط مهارکننده های تیروزین کیناز مورد هدف قرار گیرند. در حقیقت، شناسایی تغییرات ژنتیکی که باعث تولید EGFR، ALK و MET با فعالیت بیش از حد می شوند، فصلی جدید را در درمان سرطان ریه «براساس هر فرد» گشوده است، که در آن ژنتیک تومور راهنمای انتخاب داروها است.

در زمینه عوامل سرطانزا، شواهد محکمی وجود دارد که سیگار کشیدن، و به میزان کمتری، سایر عوامل سوء محیطی مهمترین مقصرین تغییرات ژنتیکی منجر به سرطان ریه هستند.

حدود ۹۰٪ سرطانهای ریوی در افراد سیگاری فعال یا کسانی که به تازگی آنرا قطع کرده اند دیده می شود. ارتباط تقریباً خطی بین شیوع سرطان ریه و تعداد سیگار مصرفی بر اساس پاکت - سال (pack-year) تشخیص داده شده است. در بین سیگاری های افراطی (۲ پاکت در روز برای ۲۰ سال) نسبت به غیرسیگاری ها، خطر سرطان ۶۰ برابر

نهایت، نئوپلاسم کوچک وارد مرحله علامت‌دار می‌شود، و آن زمانی است که توده توموری مشخص، مجرای داخلی برونش اصلی را می‌بندد و اغلب سبب آتلکتازی دیستال و عفونت می‌گردد. همزمان، این ضایعه به بافت ریوی مجاور تهاجم می‌کند (شکل ۴۶-۱۲، A). در بررسی بافت‌شناختی، این تومورها از نئوپلاسم‌های به خوبی تمایز یافته سلول سنگفرشی که حاوی مرواریدهای کراتینی^(۲) (شکل ۴۶-۱۲، B) و پلهای بین سلولی هستند تا نئوپلاسم‌های اندک تمایز یافته‌ای که فقط مختصر شباهتی به سلول سنگفرشی در آنها باقی مانده، متغیر می‌باشند.

آدنوکارسینوم‌ها ممکن است به صورت ضایعات مرکزی همانند واریان سلول سنگفرشی باشند ولی معمولاً در **نواحی محیطی** تر قرار دارند، و بسیاری از آنها اسکار مرکزی دارند. آدنوکارسینوم‌ها شایع‌ترین نوع سرطان ریه در زنان و غیرسیگاری‌ها هستند. در کل، این تومورها رشد آهسته‌ای دارند و نسبت به سایر انواع، توده‌های کوچکتری ایجاد می‌کنند، ولی تمایل بیشتری برای متاستاز گسترده در مراحل اولیه دارند. در بررسی بافت‌شناسی، اشکال متفاوتی دارند که شامل انواع **آسینار (غده‌ساز)** (شکل ۴۷C-۱۲)، **پاپیلاری، موسینی** (قبلاً کارسینوم برونکیولوآلوئولار موسینی نامیده می‌شد که اغلب چندکانونی است و ممکن است به صورت کانون تراکم شبیه پنومونی خودش را نشان دهد) و **توپر** می‌باشند. در نوع اخیر تولید داخل سلولی موسین باید از طریق رنگ‌آمیزی‌های خاص اثبات شود تا دلیلی بر منشأ آدنوکارسینومی تومور باشد.

اگرچه نواحی متاپلازی و دیسپلازی سنگفرشی ممکن است در پوشش نواحی پروگزیمال آدنوکارسینوم دیده شوند، ولی این‌ها زمینه‌ساز ایجاد آدنوکارسینوم نیستند. زمینه‌ساز بالقوه آدنوکارسینوم محیطی، **هیپرپلازی آدنوماتوز آتیپیک (AAH)** است (شکل ۴۷A-۱۲) که به سمت آدنوکارسینوم درجا (که قبلاً کارسینوم برونکیولوآلوئولار نامیده می‌شد)، آدنوکارسینوم با تهاجم حداقل^(۳) (تومور کوچکتر از ۳ سانتی‌متر و جزء مهاجم آن اندازه ۵mm یا کمتر دارد)، و آدنوکارسینوم مهاجم (تومور با هر اندازه‌ای که به عمقی بیش از ۵mm دست‌اندازی کرده باشد) پیشروی می‌کند. در بررسی میکروسکوپی، AAH به صورت ناحیه کاملاً مشخصی از تکثیر اپیتلیال (با ضخامت ۵mm یا کمتر) متشکل از سلولهای مکعبی تا استوانه‌ای کوتاه، درست شده است، که آتیپی سلولی با درجات متغیری همانند

موارد کنترل دارند.

توالی تغییرات منجر به سرطان بیش از همه در مورد سرطان سلول سنگفرشی مستند است. در عمل، ارتباط خطی بین شدت تماس با دود سیگار و ظهور تغییرات خطیر اپیتلیالی (که به صورت هیپرپلازی نسبتاً بی‌خطر سلول بازال و متاپلازی سنگفرشی آغاز می‌شود و به دیسپلازی سنگفرشی و کارسینوم درجا می‌انجامد)، پیش از تبدیل به سرطان مهاجم وجود دارد. در بین انواع مختلف بافت‌شناختی سرطان ریه، کارسینوم‌های سلول کوچک و سنگفرشی قویترین ارتباط را با مواجهه با تنباکو دارند.

ریخت‌شناسی

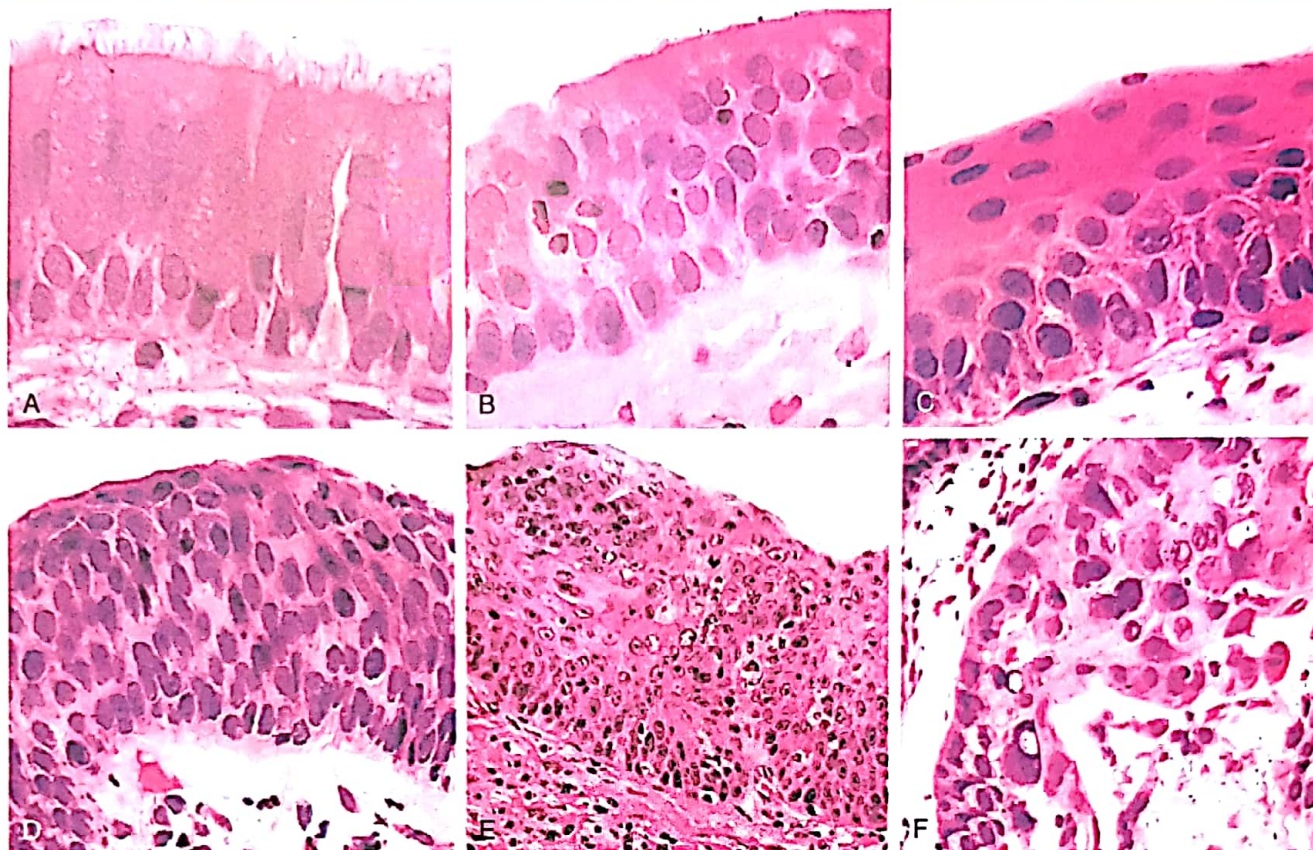
کارسینوم‌های ریه به صورت ضایعات مخاطی کوچکی، که به طور معمول خاکستری مایل به سفید و سفت هستند، شروع می‌شوند. اینها می‌توانند توده‌های داخل مجرای، با تهاجم به مخاط برونش ایجاد کنند، یا ایجاد توده‌هایی حجیم نمایند که پارانشیم قسمتهای مجاور در ریه را تحت فشار قرار دهند. برخی از توده‌های بزرگ ثانویه به نکرور قسمت مرکزی تشکیل حفره داده و یا نواحی خونریزی موضعی پیدا می‌کنند. در نهایت، این تومورها ممکن است به جنب گسترش یابند، به حفره جنبی و دیواره قفسه سینه دست‌اندازی کنند و به ساختارهای داخل سینه‌ای مجاور انتشار یابند. گسترش دوردست از طریق مجاری لنفاوی یا خونی اتفاق می‌افتد.

کارسینوم‌های سلول سنگفرشی در مردان شایع‌تر از زنان هستند و ارتباط نزدیکی با سابقه سیگار کشیدن دارند. آنها تمایل دارند که در **برونش‌های اصلی به صورت مرکزی تشکیل شوند** و در نهایت به گره‌های لنفی موضعی انتشار یابند، ولی نسبت به سایر انواع بافت‌شناختی دیرتر به خارج از قفسه سینه دست‌اندازی می‌کنند. ضایعات بزرگ ممکن است دستخوش نکرور مرکزی شوند، که سبب ایجاد حفره می‌گردد. ضایعات پیش بدخیمی که از قبل، و معمولاً همراه با کارسینوم سلول سنگفرشی مهاجم دیده می‌شوند، کاملاً مشخص هستند. در اغلب مواقع، سالها قبل از بروز کارسینوم‌های سلول سنگفرشی، ایجاد **متاپلازی یا دیسپلازی سنگفرشی** پوشش برونشیا ل بوجود می‌آید که سپس تبدیل به **کارسینوم درجا (In situ)** شده، که این مرحله می‌تواند سالها طول بکشد (شکل ۴۵-۱۲). در این زمان، سلولهای آتیپیک در گستره‌های سیتولوژیک خلط یا مایعات حاصل از شستشوی برونش یا برس کشیدن^(۱) آن دیده می‌شوند، و این در حالی است که ضایعه بدون علامت است و در رادیوگرافی‌ها غیرقابل شناسایی می‌باشد. در

1- brushing

2- keratin pearls

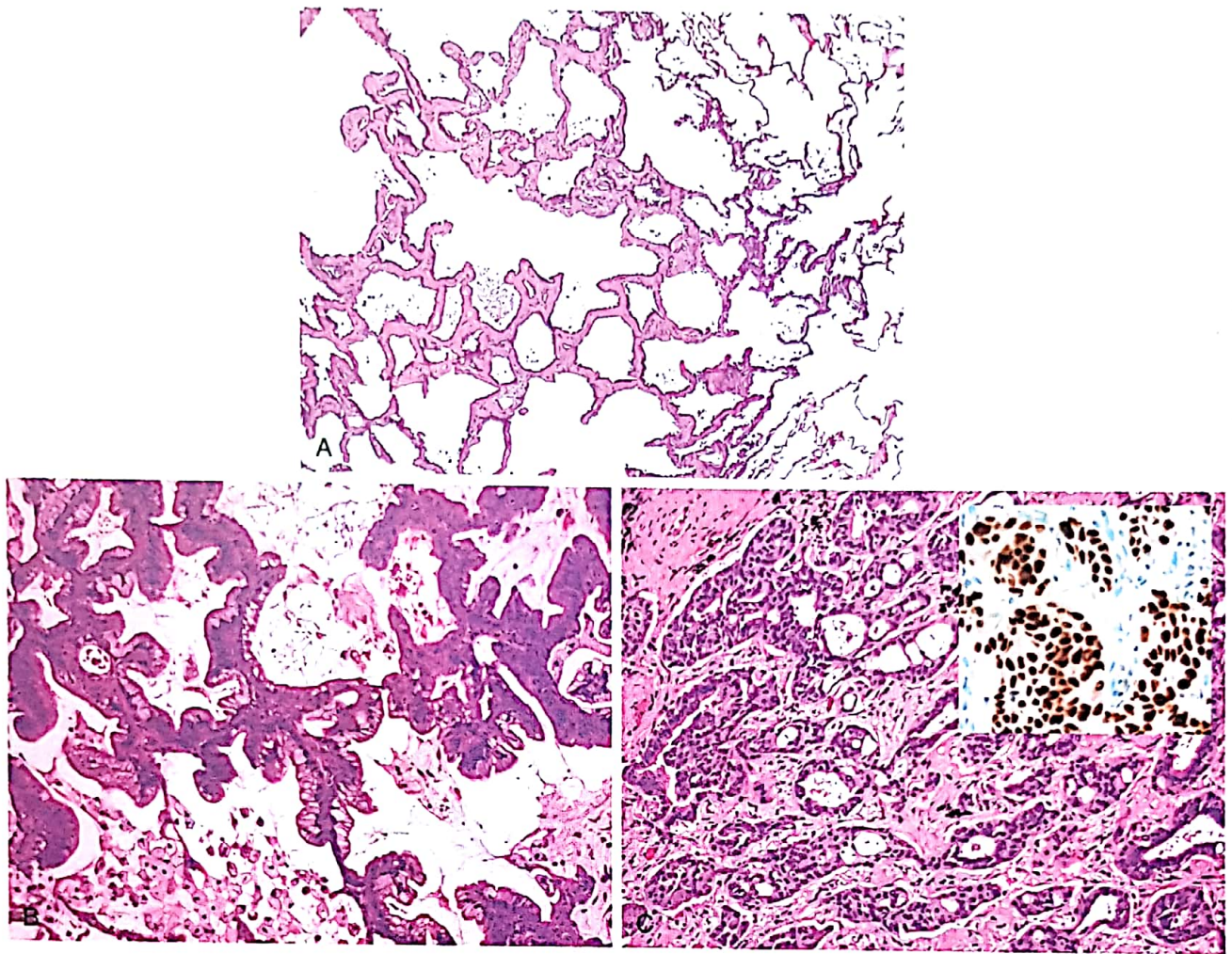
3- Minimally invasive



شکل ۴۵-۱۲. ممکن است ضایعات پیش ساز کارسینوم های سلول سنگفرشی سالها قبل از بروز تومور مهاجم موجود باشند. A-C برخی از تغییرات زودرس (و «خفیف») در پوشش تنفسی ای که توسط دود سیگار آسیب دیده است شامل هیپرپلازی سلول جامی (A)، هیپرپلازی سلول بازال (یا سلول ذخیره ای) (B) و متاپلازی سنگفرشی (C) می باشند. D، تغییرات شوم تر شامل ایجاد دیسپلازی سنگفرشی است که با پوشش سنگفرشی بهم ریخته، که قطبیت هسته ای را از دست داده و هیپرکرومازی هسته، پلئومورفیسم و اشکال میتوزی دارد مشخص می شود. E، F دیسپلازی سنگفرشی نیز می تواند، به نوبه خود، مراحل دیسپلازی خفیف، متوسط و شدید را طی کند. کارسینوم درجا (E) (CIS) مرحله قبل از کارسینوم سنگفرشی مهاجم (F) است، و بجز اینکه در CIS غشاء پایه تمامیت خود را حفظ کرده است، سایر خصوصیات سیتولوژیک شبیه کارسینوم بارز می باشد. اگر CIS درمان نشود، در نهایت بسمت سرطان مهاجم پیشرفت می کند.



شکل ۴۶-۱۲. A، کارسینوم سلول سنگفرشی معمولاً به صورت توده ای مرکزی (نافی) آغاز و به پارانشیم محیطی مجاور خود گسترش می یابد. همان طور که اینجا مشاهده می شود. B، کارسینوم سلول سنگفرشی تمایز یافته، کراتینیزاسیون و مرواریدها را نشان می دهد.



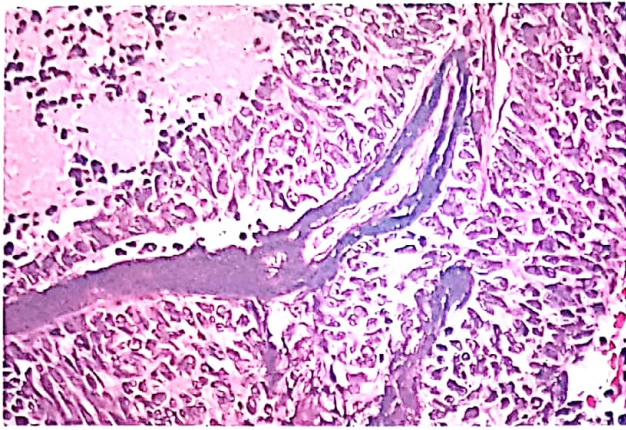
شکل ۴۷-۱۲. ضایعات غددی ریه. (A) هایپرپلازی آدنوماتوز آتپیک به همراه اپی تلیوم مکعبی و فیروز خفیف بینابینی. (B) آدنوکارسینوم درجا، زیرگونه موسینی، با رشد مشخص در طول تیغه آلوئولی حاضر، بدون تهاجم. (C) آدنوکارسینوم تشکیل دهنده غدد؛ کادر کوچک مثبت شدن فاکتور نسخه برداری تیروئید ۱ (TTF-1) را نشان می دهد، که در اکثریت آدنوکارسینوم های ریوی دیده می شود.

می کند)، رشد می نمایند. (که به اسم الگوی رشد «پولکی»^(۱)) نامگذاری شده، که استعاره ای از تشابه سلول های سرطانی به پروانه هایی است که روی حصار می نشینند). طبق تعریف، AIS تخریب ساختمان آلوئولی یا تهاجم استرومایی به همراه دسموپلازی را نشان نمی دهد، نمایی که در تشخیص آدنوکارسینوم های واقعی رؤیت می گردد. این عقیده وجود دارد که تعدادی از آدنوکارسینوم های مهاجم ریه (مثل توالی آدنوم - کارسینوم در کولون) از طریق توالی هایپرپلازی آدنوماتوز آتپیک - آدنوکارسینوم درجا - آدنوکارسینوم مهاجم ایجاد می شوند. مطالعات انجام شده روی مدل های آسیب ریه در موش منجر به شناسایی جمعیتی از سلول های چند ظرفیتی در محل اتصال مجاری برونشیولی و آلوئول ها

هایپرکرومازی هسته ای، پلئومرفیسم و هستک های برجسته را نشان می دهند، که هیچگاه به میزان آنچه در آدنوکارسینوم است نمی رسد. تجزیه و تحلیل های ژنتیکی نشان داده است که ضایعات AAH منوکلونال هستند، و به طور عمده بسیاری از انحرافات ملکولی ملاحظه شده در آدنوکارسینوم (مثل موتاسیون K-RAS) در آنها دیده می شوند.

آدنوکارسینوم درجا (AIS)، که قبلاً کارسینوم برونکیولو آلوئولار خوانده می شد، اغلب بخش های محیطی ریه را به صورت یک ندول منفرد درگیر می کند. مشخصه کلیدی AIS، قطر ۳ سانتی متر یا کمتر، رشد آنها در طول ساختارهای از قبل موجود و حفظ ساختمان آلوئولی آنها می باشد (شکل ۴۷B-۱۲). سلول های توموری که ممکن است غیرموسینی، موسینی، یا مختلط باشند به صورت تک لایه در طول تیغه آلوئولی (که مثل یک چهارچوب عمل

1- Lepidic



شکل ۴۸-۱۲. کارسینوم سلول کوچک ریه. به همراه سلولهای کوچک شدیداً بازوفیلیک و مناطقی از نکروز (چپ بالا). به رنگ آمیزی بازوفیلیک دیواره های آئینولی به علت دلمه شدن DNA توسط سلولهای نکروتیک تومور توجه کنید (تأثیر Azzopardi).

یک خط و گاهی چندین خط تمایز سلولی دارند (جدول ۷-۱۲)، که بیان می دارد همگی از یک سلول پیش ساز چند ظرفیتی مشتق شده اند.

برای تمام این نئوپلاسم ها، می توان ردیابی از درگیری زنجیره های بهم پیوسته لنفی در اطراف کارینا، در مدیاستن و در گردن (عقدۀ اسکالن) و نواحی ترقوه ای و دیر یا زود، متاستاز دوردست را یافت. بویژه درگیری عقدۀ فوق ترقوه ای سمت چپ (عقدۀ ویرشو) بسیار تشخیصی بوده و گاهی توجه ما را به تومور اولیه نهفته جلب می کند. این سرطانها، در صورت پیشرفت، به فضای پریکارد یا جنب گسترش می یابند و منجر به التهاب و تجمع مایع می شوند. آنها ممکن است ورید اجوف فوقانی را تحت فشار قرار داده یا به آن ارتشاح یابند و موجب احتقان وریدی یا سندرم ورید اجوف (فصل ۹) شوند. نئوپلاسم های قلّه ای ممکن است به شبکه سمپاتیک گردنی و یا براکیال دست اندازی کنند و درد شدید در مسیر عصب اولنار یا سندرم هورنر (انوفتالموس، پتوز، میوز و عدم تعریق همان طرف ضایعۀ) ایجاد نمایند. گاهی این تومورهای قلّه ای را به اسم **تومور پانکوست** ^(۲) می گویند، و مجموعه این علائم بالینی را سندرم پانکوست می نامند. تومور پانکوست اغلب با تخریب دنده های اول و دوم و گاهی مهره های پشتی همراه می باشد. همانند سایر سرطانها، مرحله بندی TNM (تومور - گره لنفی - متاستاز) جهت مشخص شدن اندازه و گسترش نئوپلاسم اولیه ارائه شده است.

شده که سلول های ریشه ای برونکیوآلوئولار (BASCs) ^(۱) نامیده می شوند. به دنبال آسیب محیطی ریه، BASC های چند ظرفیتی گسترش یافته و سلول های طبیعی موجود در این محل (سلول های آئینولی و سلول های کلارای برونشیولی) را بازسازی کرده و منجر به تسهیل بازسازی اپی تلیوم می گردند. فرض بر این است که BASC ها متحمل واقعه انکوژن آغازگر (مثل یک جهش سوماتیک KRAS) شده و در نتیجه توانایی گریز از مکانیسم های کنترلی طبیعی و ایجاد آدنوکارسینوم ریه را پیدا می کنند.

کارسینوم های با سلول بزرگ تومورهای اپیتلیال بدخیم تمایز نیافته ای هستند که فاقد نماهای سیتولوژیک کارسینوم با سلول کوچک بوده و تمایز غده ای یا سنگفرشی ندارند. این سلول ها به صورت معمول هسته بزرگ، هستک برجسته و سیتوپلاسم متوسطی دارند. کارسینوم های با سلول بزرگ احتمالاً کارسینوم های سلول سنگفرشی یا آدنوکارسینوم هایی هستند که تمایز نیافته تر از آنند که بتوان آنها را با میکروسکوپ نوری شناسایی کرد. در بررسی فراساختاری، وجود تمایز مختصر غده ای یا سنگفرشی معمول است.

کارسینوم های با سلول کوچک ریه (SCLCs)، عموماً به صورت **توده های مرکزی**، خاکستری کم رنگ همراه با تهاجم به پارانشیم ریه و درگیری زودرس گره های لنفی نافی و مدیاستن دیده می شوند. این سرطانها از سلول های توموری با شکل گرد تا دوکی تشکیل شده اند و سیتوپلاسم مختصر، و کروماتین دانه دار ظریف دارند. اشکال میتوزی اغلب دیده می شوند (شکل ۴۸-۱۲). علیرغم اطلاق لفظ «کوچک»، سلول های نئوپلاستیک معمولاً ۲ برابر اندازه لنفوسیت های در حال استراحت هستند. نکروز همیشه وجود دارد که می تواند بسیار شدید باشد. سلول های توموری فوق العاده شکننده هستند و در نمونه های بیوپسی کوچک، تکه تکه شده و آرتیفکت له شدگی "crush artifact" را ایجاد می کنند. مشخصه بعدی کارسینوم های سلول کوچک، که در نمونه های سیتولوژیک به خوبی دیده می شود، قالب گیری هسته ای است که بواسطۀ تماس نزدیک سلول های توموری که سیتوپلاسم اندکی دارند، ایجاد می شود. این تومورها اغلب تعداد متنوعی از مارکرهای نورواندوکرین (جدول ۸-۱۲) را بیان کرده و به علاوه تعدادی از هورمون های پلی پپتیدی را ترشح می کنند که سندرم های پارانتوپلاستیک را سبب می شوند (به مباحث بعدی رجوع شود).

اشکال مختلط نیاز به توضیح بیشتر ندارند، هر چند قابل توجه اینکه اقلیتی در خور توجه از کارسینوم های ریه بیش از

1- bronchioalveolar stem cells

2- Pancoast

جدول ۸-۱۲. مقایسه سرطان ریه با سلول کوچک (SCLC) و سرطان ریه سلول غیر کوچک (NSCLC)

خصوصیت	SCLC	NSCLC
بافت شناسی	سیتوپلاسم اندک، هسته هیپرکروماتیک کوچک با طرح کروماتین ظریف، هستک غیرواضح، صفحات سلولی منتشر	سیتوپلاسم فراوان، هسته پلئومورفیک با طرح کروماتین خشن، هستک غالباً بارز، ساختار غددی یا سنگفرشی
شاخص های نورواندوکراین (مثلاً گرانول هایی با مرکز چگال ^(۱) در میکروسکوپی الکترونی، وجود کروموگرانین، انولاز ویژه نورونی و سیناپتوفیزین)	معمولاً وجود دارد	معمولاً غایب است
شاخص های اپی تلیالی (مثلاً آنتی ژن غشاء اپی تلیومی (EMA)، آنتی ژن کارسینوما مریونیک (CEA)، رشته های بینابینی سیتوکراتین)	وجود دارد	وجود دارد
موسین	غایب	در آدنوکارسینوم وجود دارد
تولید هورمون پپتیدی	ACTH و هورمون آنتی دیورتیک، پپتید آزادکننده گاسترین، کلسی تونین	پپتید وابسته به هورمون پاراتیروئید (PTH-rP) در کارسینوم سلول سنگفرشی
ناهنجاری های ژن سرکوبگر تومور		
حذف 3p	> ۹۰٪	> ۸۰٪
جهش های Rb	~ ۹۰٪	~ ۲۰٪
جهش های p16/CDKN2A	~ ۱۰٪	> ۵۰٪
جهش های p53	> ۹۰٪	> ۵۰٪
ناهنجاری های انکوژنی غالب		
جهش های KRAS	نادر	~ ۳۰٪ (آدنوکارسینوم ها)
جهش های EGFR	غایب	~ ۲۰٪ (آدنوکارسینوما، غیرسیگاری ها، زنان)
نوآرایی های ALK	غایب	۴-۶٪ آدنوکارسینوم ها، غیرسیگاری ها، اغلب مورفولوژی حلقه انگشتی دارند
پاسخ به شیمی درمانی و پرتودرمانی	اغلب پاسخ کامل ولی به صورت غیرقابل اجتناب عود می کند	ندرتاً پاسخ کامل

سیر بالینی

آدیسون) ناشایع است زیرا جزایری از سلولهای کورتیکال برای نگهداری عملکرد آدرنال در حد کفایت باقی می ماندند. در کل، NSCLC ها پیش آگهی بهتری از SCLC ها دارند. در صورتیکه NSCLC ها (کارسینوم سلولهای سنگفرشی یا آدنوکارسینوم) قبل از متاستاز یا گسترش موضعی تشخیص داده شوند، معمولاً با لوبکتومی یا پنومونکتومی قابل درمان هستند. از طرف دیگر، SCLC ها همیشه قبل از اینکه اولین بار تشخیص داده شود انتشار یافته اند، حتی اگر تومور اولیه کوچک و لوکالیزه باشد. لذا، خارج ساختن به روش جراحی، روش درمانی حیات بخش نخواهد بود. این تومورها به شیمی درمانی بسیار

کارسینومهای ریه ضایعات بی سروصدا و خاموشی هستند که در اکثر موارد به آرامی انتشار یافته اند، بنابراین قبل از ایجاد علائم غیرقابل برداشت می باشند، در برخی از موارد، سرفه و خلط مزمن توجه ما را به بیماری قابل جراحی، و لوکالیزه جلب می کند. در صورت بروز خسونت صدا، درد قفسه صدری، سندرم ورید اجوف فوقانی، تجمع مایع در جنب یا پریکارد، آتلکتازی قطعه ای مداوم یا پنومونی به عنوان علائم بیماری، پیش آگهی بسیار وخیم خواهد بود. اغلب، تومور با علائم ناشی از متاستاز به مغز (تغییرات عصبی یا روانی)، کبد (هپاتومگالی) یا استخوان ها (درد) ظاهر می کند. اگرچه، غدد فوق کلیوی ممکن است تقریباً بوسیله بیماری متاستاتیک تخریب شوند، ولی نارسایی آدرنال (بیماری

1- Dense core granules

آدنوکارسینوم درجا (قبلاً کارسینوم برونکیولوآلئولار نامیده می شد) (برای برخی از آدنوکارسینوم ها).

- تومورهای با قطر ۳ سانتی متر یا کمتر که به وسیله رشد خالص در طول ساختارهای موجود (طرح Lepidic) بدون تهاجم استرومایی مشخص می گردند را هم اکنون آدنوکارسینوم درجا می نامند.
- سرطان های ریه، مخصوصاً SCLC ها ایجاد سندرم های پارانتوپلاستیک می نمایند.

تومورهای کارسینوئید

تومورهای کارسینوئید، تومورهایی هستند که از سلول هایی تشکیل شده اند که دارای دانه های مترشح عصبی با مرکز متراکم^(۱) در سیتوپلاسم هستند، که ندرتاً، پلی پتیدهای فعال هورمونی ترشح می کنند. اینها به کارسینوئیدهای تیپیکال (درجه پایین) و آتیپیکال (درجه متوسط) طبقه بندی می شوند، که هر دوی اینها اغلب قابل برداشتن و درمان پذیر می باشند. گاه آنها به عنوان قسمتی از سندرم نئوپلازی های اندوکراین متعدد ظهور می کنند (فصل ۱۹). کارسینوئیدهای برونشی در سنین زودرس ظاهر می شوند (سن متوسط ۴۰ سالگی) و حدود ۵٪ از نئوپلاسم های ریوی را تشکیل می دهند.

ریخت شناسی

اغلب کارسینوئیدها از برونش های اصلی منشأ می گیرند و به یکی از دو شکل زیر رشد می کنند، (۱) توده ای داخل مجرای، گرد و پولیپی شکل که انسداد ایجاد می کند (شکل ۴۹A-۱۲)، (۲) یک پلاک مخاطی که دیواره برونشی را سوراخ می کند تا در بافت دور برونشی گسترش یابد که به اسم ضایعه دکمه یقه ای^(۲) موسوم است. حتی این ضایعات سوراخ کننده با یک قاعده پهن به داخل ریه وارد می شوند و لذا حاشیه کاملاً مشخصی دارند. کارسینوئیدهای محیطی شیوع کمتری دارند. اگرچه متاستاز دوردست نادر است، ولی ۱۵-۵٪ این تومورها در هنگام تشخیص به عقده های نافی متاستاز داده اند. از نظر بافت شناسی کارسینوئیدهای تیپیک، مثل مشابه روده ای خود از دسته های هم شکل سلولی که هسته های منظم گرد با کروماتین «فلفل نمکی» دارند تشکیل شده اند و میتوز در آنها نادر بوده یا وجود ندارد و پلی مورفیسم کمی دارند (شکل ۴۹B-۱۲). تومورهای کارسینوئید آتیپیک شمارش میتوزی بالاتر، (اما کمتر از

1- Dense-core neurosecretory granules

2- collar-button

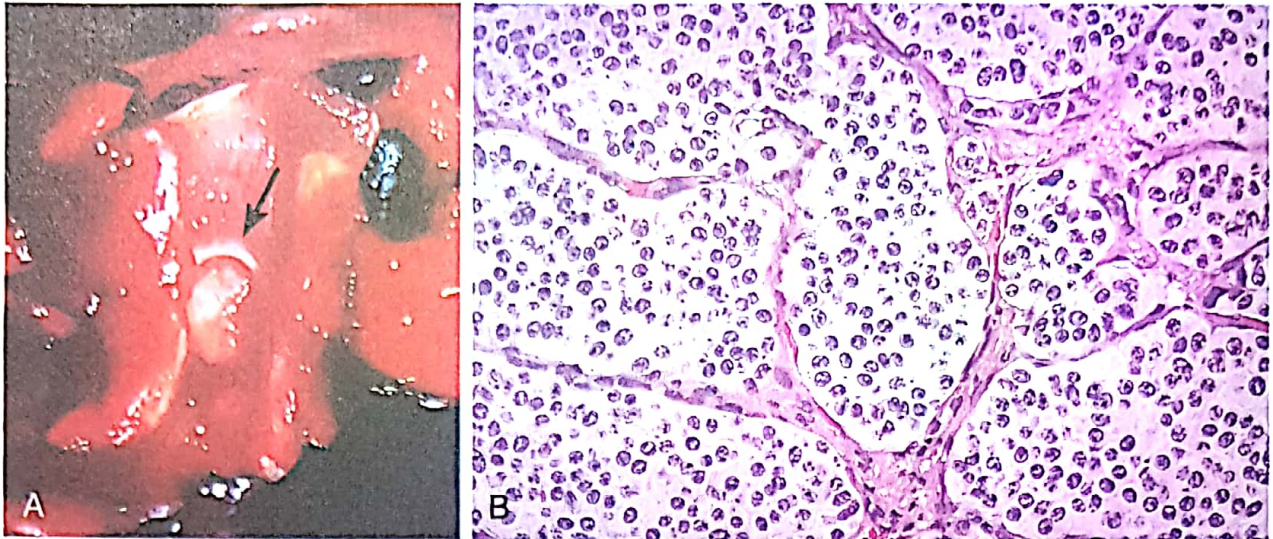
حساسند ولی به طور اجتناب ناپذیری عود دارند. بقای عمر متوسط حتی با درمان، یکسال است.

تخمین زده می شود که بین ۱۰٪-۳٪ از تمام بیمارانی که کانسر ریه دارند دچار سندرم های پارانتوپلاستیک واضح هستند. اینها عبارتند از: ۱) هیپرکلسمی ناشی از ترشح پپتیدهای شبیه به هورمون پاراتیروئید (ضایعات استئولیتیک نیز ممکن است هیپرکلسمی ایجاد کنند، ولی این عارضه یک سندرم پارانتوپلاستیک نیست) (فصل ۵)، ۲) سندرم کوشینگ (در اثر افزایش تولید هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک)، ۳) سندرم ترشح نابجای هورمون آنتی دیورتیک، ۴) سندرم های عصبی-عضلانی، شامل سندرم میاستنیک، نوروپاتی محیطی و پلی میوزیت، ۵) چماقی شدن انگشتان و استئوآرتروپاتی هیپرتروفیک ریوی، و ۶) اختلالات انعقادی، مثل ترمبوفلیت مهاجر، اندوکاردیت غیرباکتریال، و انعقاد درون عروقی منتشر. ترشح کلسیتونین و سایر هورمون های اکتوپیک نیز با روش های اندازه گیری مشخص شده اند، ولی این محصولات معمولاً سندرم های خاصی ایجاد نمی کنند. هیپرکلسمی بیشتر در نئوپلاسم های سلول سنگفرشی و سندرم های هماتولوژیک بیشتر در آدنوکارسینوم ها دیده می شود. سایر سندرم ها در نئوپلاسم های با سلول کوچک شایع تر هستند ولی استثنائاتی نیز وجود دارند.

خلاصه

کارسینوم های ریه

- چهار زیر گروه بافت شناختی اصلی عبارتند از آدنوکارسینوم (شایع ترین)، کارسینوم سلول سنگفرشی، کارسینوم با سلول بزرگ و کارسینوم با سلول کوچک (SCLC).
- هر کدام از اینها از نظر بالینی و ژنتیکی متفاوتند. از آنجا که تمام SCLC ها در زمان بروز تقریباً تمامی آنها، متاستاز داده اند بهترین درمان آن شیمی درمانی است. سایر کارسینوم ها، اگر محدود به ریه باشند ممکن است با جراحی درمان پذیر باشند. شیمی درمانی ترکیبی نیز همراه با درمان با آنتی EGFR برای آن آدنوکارسینوم هایی که جهش های EGFR دارند، و مهارکننده های ALK برای آنهایی که جهش های ALK دارند، در دسترس می باشد.
- سیگار کشیدن مهم ترین عامل خطر سرطان ریه می باشد. آدنوکارسینوم شایع ترین سرطان در بین زنان و غیرسیگاری هاست.
- ضایعات پیش ساز عبارتند از دیس پلازی سنگفرشی (برای سرطان سنگفرشی) و هیپرپلازی آدنوماتوز آتیپیک و



شکل ۴۹-۱۲. کارسینوئید برونشی A، کارسینوئید به صورت یک توده کروی و رنگ پریده (پیکان) که به داخل مجرای برونش برجسته می‌شود، رشد می‌نماید. (B) نمای یافت‌شناسی کارسینوئید برونشی هسته‌های یک شکل، گرد و کوچک و سیتوپلاسم متوسط را نشان می‌دهد.

ضایعات پرده جنب

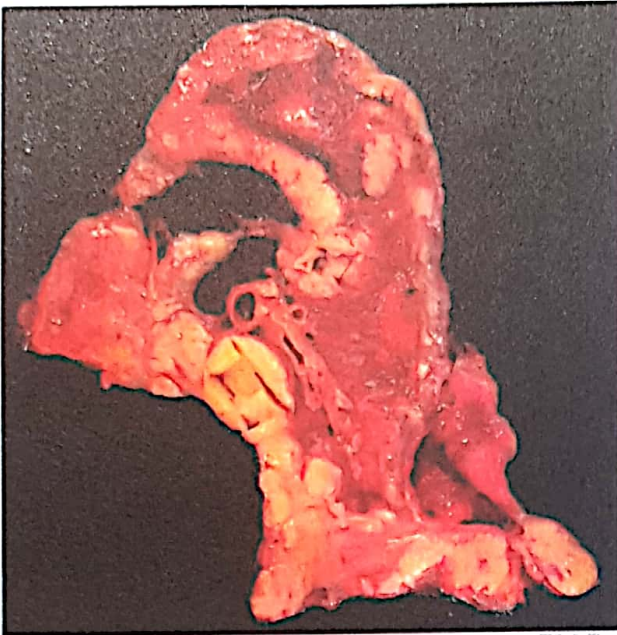
درگیری پاتولوژیک پرده جنب به جز در موارد نادر، عارضه ثانویه تعدادی از بیماری‌های ریوی زمینه‌ای می‌باشد. شواهد عفونت‌های ثانویه و چسبندگی پرده جنب از یافته‌های شایع در اتوپسی‌ها می‌باشند. اختلالات اولیه مهم عبارتند از (۱) عفونت‌های باکتریایی داخل جنبی و (۲) نئوپلاسم اولیه پرده جنب که مزوتلیوم بدخیم نامیده می‌شود.

تراوش جنبی و پلوریت

در تراوش جنبی (وجود مایع در فضای پلورال) مایع می‌تواند از نوع اگزودا یا ترانسودا باشد. وقتی مایع جنبی ترانسودایی است، شرایط را هیدروتوراکس می‌گویند. هیدروتوراکس ناشی از CHF، احتمالاً شایع‌ترین علت تجمع مایع در حفره جنب است. اگزودای مشخصه پلوریت، دارای پروتئینی بیش از $2/9 \text{ gm/dL}$ است و اغلب واجد مقادیری سلول‌های التهابی می‌باشد. چهار علت اصلی شکل‌گیری اگزودای جنبی عبارتند از: (۱) تهاجم میکروبی از طریق گسترش مستقیم از عفونت ریه یا کاشته شدن خونی (پلوریت چرکی یا آمپیم)، (۲) سرطان (کارسینوم ریه، نئوپلاسم متاستاتیک به ریه یا سطح پلور، مزوتلیوم)، (۳) انفارکت ریه و (۴) پلوریت ویروسی. سایر علل ناشایع تراوش جنبی اگزوداتیو شامل لوپوس اریتماتوی سیستمیک، آرتریت روماتوئید و اورمی و همچنین به دنبال جراحی قفسه صدری می‌باشد. تجمع بدخیم مایع به طور مشخص زیاد بوده و اغلب خونی است

کارسینوم‌های سلول کوچک یا سلول بزرگ) و نکروز کانونی را نشان می‌دهند. تومورهای آتیپیک بروز بیشتری از متاستاز گره لنفاوی و دوردست، نسبت به کارسینوئیدهای تیپیک دارند. برخلاف کارسینوئیدهای تیپیک، در ۲۰٪ تا ۴۰٪ کارسینوئیدهای آتیپیک، جهش Tp53 وجود دارد. کارسینوئید تیپیکال، کارسینوئید آتیپیکال و کارسینوم سلول کوچک معرف طیفی از افزایش تهاجم بافتی و ظرفیت بدخیمی در بین نئوپلاسم‌های نورواندوکرین ریوی هستند.

اغلب تومورهای کارسینوئیدی با علایم و نشانه‌هایی که مرتبط با رشد داخل مجرای آنهاست تظاهر می‌کنند (یعنی سبب سرفه، هموپتیزی و عفونت‌های مکرر ریوی و برونشی می‌شوند). تومورهای محیطی، اغلب بدون علامت بوده و در گرافی قفسه صدری به صورت اتفاقی یافت می‌شوند. آنها بندرت سندرم کارسینوئید که با حملات متناوب اسهال، گرگرفتگی و سیانوز مشخص می‌شود، ایجاد می‌کنند میزان بقای ۵ و ۱۰ ساله گزارش شده کارسینوئید تیپیک بیش از ۸۵٪ می‌باشد، در حالی این مقادیر به ترتیب برای کارسینوئیدهای آتیپیک به ۵۶٪ و ۳۵٪ کاهش می‌یابد. فقط ۵٪ بیماران مبتلا به مهاجم‌ترین تومور ریوی نورواندوکرین (SCLC) ۱۰ سال زنده می‌مانند.



شکل ۵۰-۱۲. مزوتلیوم بدخیم - به تومور جنبی ضخیم، سفت و سفید توجه کنید که ریه برش داده شده را احاطه کرده است.

میکروگلوبولهای لیپیدی در جنب می‌باشد. حجم کلی مایع زیاد نیست، ولی شیلوتوراکس همیشه مهم است زیرا بیان می‌دارد که مجاری لنفی عمده مسدود شده‌اند، که این حالت معمولاً توسط سرطان داخل قفسه صدری ایجاد می‌شود (یعنی تومور اولیه یا ثانویه مدیاستن، مثل لنفوم).

مزوتلیوم بدخیم

مزوتلیوم بدخیم سرطان نادری از سلول‌های مزوتلیال است، که معمولاً از جنب احشایی یا جداری منشأ می‌گیرد، ولی ممکن است، با شیوع کمتری، در پریتون و پریکارد نیز دیده شود. اهمیت فراوان آن بدین علت است که با تماس شغلی با آربست مرتبط می‌باشد. در حدود ۵۰٪ بیماران دارای سابقه تماس با آربست هستند. آنها که مستقیماً با آربست سروکار دارند (کارگران کشتی‌سازی، معدنچیان، عایق‌کاران)، در معرض بیشترین خطر هستند، ولی مزوتلیوم‌های بدخیم در افرادی که حتی تماس آنها محدود به زندگی در مجاورت کارخانه آربست بوده یا از بستگان کارگران آربستی بوده‌اند نیز دیده شده است. دوره کمون برای ایجاد مزوتلیوم‌های بدخیم، طولانی بوده، و ۲۵-۴۰ سال از تماس اولیه طول می‌کشد، که بیان می‌دارد برای تبدیل توموری یک سلول مزوتلیال، تغییرات ژنتیکی سوماتیک متعددی باید رخ دهند. همانطور که قبلاً گفته شد، ترکیبی از سیگار کشیدن و

(پلوریت هموراژیک). در معاینه سیتولوژیک، سلولهای التهابی و بدخیم دیده می‌شوند.

علت هرچه باشد، در صورت بهبود یا فروکش عامل اولیه، ترانسودا و اگرودای سرور جذب می‌شوند و معمولاً آثار باقیمانده نداریم. برعکس، اگرودای فیبرینی، خونی و چرکی به ارگانیزاسیون فیبروز منجر می‌شوند که سبب چسبندگی و افزایش ضخامت فیبری پلور می‌گردد و گاهی کلسیفیکاسیون مختصر یا شدیدی را به جا می‌گذارد.

پنوموتوراکس، هموتوراکس و شیلوتوراکس

به وجود هوا یا سایر گازها در فضای جنبی، پنوموتوراکس گویند. پنوموتوراکس ممکن است در فرد جوان و به ظاهر سالم، که معمولاً مرد است، و بدون هرگونه سابقه بیماری ریوی دیده شود (پنوموراکس ساده یا خودبخودی)، و یا ناشی از برخی اختلالات قفسه صدری یا ریه، مثل آمفیزم یا دنده شکسته (پنوموتوراکس ثانویه) باشد. پنوموتوراکس ثانویه پیامدی از پارگی هر ضایعه ریوی است که نزدیک به سطح پرده جنبی باشد و اجازه ورود هوای تنفسی به فضای پلورال را بدهد. این ضایعات ریوی شامل آمفیزم، آبسه ریوی، سل، کارسینوم، و بسیاری از بیماری‌های با شیوع کمتر هستند. تنفس مکانیکی با فشارهای بالا نیز ممکن است پنوموتوراکس ثانویه ایجاد کند.

عوارض متعددی ممکن است در پنوموتوراکس رخ دهد. نشت یک طرفه هوا (ball-valve leak) پنوموتوراکس فشارنده ایجاد می‌کند که سبب شیفت مدیاستن می‌شود. ممکن است اختلال در گردش خون ریوی رخ دهد که می‌تواند کشنده باشد. در صورت قطع نشت و عدم باز شدن مجدد ریه در عرض چند هفته (چه بصورت خودبخودی و یا از طریق طبی یا جراحی)، ایجاد اسکار به حدی خواهد رسید که ممکن است هیچگاه به حالت طبیعی برنگردد. در این موارد تجمع مایع سرور در حفره جنب ایجاد هیدروپنوموتوراکس می‌کند. در صورتیکه کلاپس، طولانی مدت باشد، ریه مستعد عفونت می‌گردد و در صورتیکه ارتباط بین حفره جنب و ریه باقی باشد این حفره نیز مستعد عفونت می‌شود، لذا آمپیم عارضه مهمی از پنوموتوراکس است (پیوپنوموتوراکس).

هموتوراکس تجمع خون کامل (در مقایسه با مایع خونی) در حفره جنبی است، که عارضه‌ای از پارگی آنوریسم آئورت در داخل حفره توراکس است و تقریباً در تمام موارد کشنده است. در هموتوراکس، برخلاف افیوژن‌های جنبی خونی، در حفره جنب لخته خونی ایجاد می‌شود.

شیلوتوراکس تجمع مایع لنفاتیک شیری حاوی

است.

ضایعات دستگاه تنفسی فوقانی**عفونت‌های حاد**

عفونت‌های حاد دستگاه تنفسی فوقانی جزو شایع‌ترین گرفتاری‌های انسانی است، و بیشتر به صورت «سرماخوردگی» ظاهر می‌کند. علایم بالینی به خوبی شناخته شده است؛ احتقان بینی همراه ترشح آبکی، عطسه، گلودرد خشک خارش دار و تب مختصر که در بچه‌های کم سن و سال بیشتر دیده می‌شود. شایع‌ترین پاتوژن‌ها رینوویروس‌ها هستند، ولی کورونایروس‌ها، ویروس سن‌سی‌شیال تنفسی، ویروس‌های پارائنفلوآنزا و آنفلوآنزا، آدنوویروس‌ها، انتروویروس‌ها و حتی استرپتوکوک‌های بتا همولیتیک گروه A نیز دخیل می‌باشند. در تعداد قابل توجهی از بیماران (حدود ۴۰٪) علت مشخص نمی‌شود. احتمالاً ویروس‌های جدیدی کشف خواهند شد. اکثر این عفونت‌ها در پاییز و زمستان رخ می‌دهند و خودبخود فروکش می‌کنند (معمولاً برای یک هفته یا کمتر). در درصد خیلیی از بیماران، سرماخوردگی با بروز اوتیت میانی یا سینوزیت باکتریایی، عارضه‌دار می‌شود.

علاوه بر سرماخوردگی، عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی علائم و نشانه‌های محدود به حلق، اپیگلوت یا حنجره ایجاد می‌کنند. فارنژیت حاد، که با گلودرد ظاهر می‌کند، توسط مجموعه‌ای از عوامل ایجاد می‌شود. فارنژیت خفیف با یافته‌های فیزیکی کم معمولاً به همراه سرماخوردگی ایجاد می‌شود و شایع‌ترین شکل فارنژیت است. اشکال شدیدتر که تانسلیت می‌دهند، و همراه پرخونی و اگزودای قابل توجه هستند، در اثر عفونت‌های استرپتوکوکی بتاهمولیتیک و آدنوویروسی ایجاد می‌شود. تشخیص زودرس و درمان سریع تانسلیت استرپتوکوکی به علت دارا بودن ظرفیت برای ایجاد آبسه دورلوزه‌ای ("quinsy") و یا برای پیشرفت به سوی گلودرد و لوفنفریت بعد از عفونت استرپتوکوکی و تب روماتیسمی حاد مهم است. عفونت کوکساکسی ویروس A می‌تواند تاول و زخم حلقی ایجاد کند (هرپانژین). منونوکلئوز عفونی، که توسط ویروس اپشتین بار (EBV) ایجاد می‌شود، علت مهم فارنژیت بوده و به دلیل نحوه انتقال شایع آن در افراد مستعد، اصطلاح بیماری بوسه «kissing disease» به آن اطلاق گشته است.

اپی‌گلوتیت حاد باکتریال، سندرمی است که عمدتاً در کودکان کم سن ایجاد می‌گردد که در اثر هموفیلوس آنفلوآنزا دچار عفونت اپی‌گلوت می‌شوند، درد و انسداد راه‌های هوایی

تماس با آریست سبب افزایش قابل توجه خطر کارسینوم ریه می‌شود ولی سبب افزایش خطر ایجاد مزوتلیوم بدخیم نمی‌شود.

ریخت‌شناسی

معمولاً قبل از ایجاد مزوتلیوم‌های بدخیم فیبروز جنبی گسترده و تشکیل پلاک روی می‌دهد، که به سهولت در CT اسکن‌ها دیده می‌شود. این تومورها در یک ناحیه محدود آغاز می‌شوند و در طول زمان به طور گسترده انتشار می‌یابند که به واسطه رشد مجاورتی یا توسط کاشت گسترده در سطوح جنبی انجام می‌گیرد. در اتوپسی، ریه مبتلا توسط غلافی زرد - سفید، سفت و گاهی ژلاتینی از تومور که فضای جنبی را مسدود کرده است پوشیده می‌شود (شکل ۵۰-۱۲). متاستازهای دوردست، نادر هستند. نئوپلاسم می‌تواند با تهاجم مستقیم به دیواره قفسه صدری یا بافت ریوی زیر جنبی دست‌اندازی نماید. سلول‌های مزوتلیالی طبیعی، دوفازی هستند و سلول‌های فرش‌کننده جنب و نیز بافت فیبری زیر آن را پدید می‌آورند. لذا از نظر بافت‌شناختی مزوتلیوم‌ها یکی از سه شکل زیر را به خود می‌گیرند: (۱) اپی‌تلیالی، که در آن سلول‌های مکعبی فضاهای توبولی یا میکروسیستی را مفروش می‌کنند که از آن جوانه‌های پایلاری کوچک بیرون می‌زنند؛ این حالت شایع‌ترین شکل مزوتلیوم بوده و بیشترین احتمال جهت اشتباه شدن با آدنوکارسینوم ریوی را دارد. (۲) سارکوماتوز، که در آن سلول‌های دوکی و تا حدی شبیه فیبروبلاست، به صورت صفحات نامشخص رشد می‌کنند و (۳) دو مرحله‌ای^(۱)، که هر دو ناحیه سارکوماتوز و اپی‌تلیال را دارد.

آریست از ریه برداشته یا متابولیزه نمی‌شود، و لذا رشته‌های آن مادام‌العمر در بدن باقی می‌مانند. بنابراین، احتمال خطر مادام‌العمر پس از مواجهه با گذشت زمان نیز کم نمی‌شود (برخلاف سیگار کشیدن که احتمال خطر با قطع آن کاهش می‌یابد). این فرضیه مطرح شده که رشته‌های آریست به صورت انتخابی در نزدیکی لایه سلول‌های مزوتلیال جمع می‌شوند، و در آنجا گونه‌های واکنش دهنده اکسیژن ایجاد می‌کنند که باعث آسیب DNA با موتاسیون‌های بالقوه سرطانزا می‌شوند. موتاسیون‌های سوماتیک دو ژن سرکوب‌کننده تومور (P16/CDKN2A) در کانون کروموزومی 9p21 و NF 2 در کانون کروموزومی 22q12 در مزوتلیوم‌های بدخیم دیده شده

میزبان، با تکثیر در پوشش نازوفارنکس شروع و سپس لنفوسیت‌های B مجاور در لوزه‌ها را درگیر می‌کند. در برخی بیماران این امر سبب تغییر سلول‌های اپی‌تلیال می‌شود. برخلاف لنفوم بورکیت (یک تومور دیگر وابسته به EBV، فصل ۱۱)، ژنوم EBV در تمام کارسینوم‌های نازوفارنکس دیده می‌شود که شامل تومورهای خارج از نواحی اندمیک آسیا نیز می‌شود.

سه نوع بافت‌شناسی، شامل کارسینوم سلول‌های سنگفرشی شاخی شونده، کارسینوم سنگفرشی غیرشاخی شونده، و کارسینوم تمایز نیافته می‌باشد که مورد اخیر شایع‌ترین و مرتبط‌ترین آنها با EBV است. نئوپلاسم تمایز نیافته با وجود سلول‌های اپی‌تلیال بزرگ که حاشیه سلولی واضح ندارند («رشد سن‌سی‌شیال» را منعکس می‌سازند) و هستک واضح ائوزینوفیلی، مشخص می‌شود. همان‌طور که در فصل ۱۱ شرح داده شد در منوکلئوز عفونی، EBV مستقیماً لنفوسیت B را مبتلا می‌سازد، که سبب تزايد وسیع واکنشی سلول T گشته لنفوسیتوز آتیپیک ایجاد می‌کند، که در خون محیطی دیده می‌شود، و بزرگی عقده‌های لنفاوی ایجاد می‌کند. متشابهاً، در کارسینوم نازوفارنکس تعداد زیادی از سلول‌های لنفوسیتی بالغ وارد محل می‌شوند. بهمین دلیل این نئوپلاسم‌ها را «لنفوآپتیلیوما» نیز می‌نامند، که اشتباه است زیرا لنفوسیت‌ها جزئی از فرایند بدخیمی نبوده، و تومور نیز خوش‌خیم نیست. وجود سلول‌های نئوپلاستیک بزرگ در زمینه لنفوسیت‌های واکنشی، ممکن است نمای مشابه لنفوم غیرهوچکین ایجاد کند، و رنگ‌آمیزی‌های ایمونوهیستوشیمیایی برای تشخیص منشأ اپی‌تلیال سلول‌های بدخیم ممکن است لازم شود. کارسینوم نازوفارنکس تهاجم موضعی دارد، به عقده‌های لنفاوی گردنی گسترش یافته، و سپس به محل‌های دوردست متاستاز می‌دهد. این تومورها حساس به رادیوتراپی هستند، و حتی در بیماران دارای سرطان‌های پیشرفته بقای عمر ۵ ساله حدود ۵۰٪ گزارش شده است.

تومورهای حنجره

طیف گسترده‌ای از بیماری‌های غیرسرطانی، سرطان‌های خوش‌خیم و بدخیم از منشأ اپیتلیوم و مزانشیم در حنجره رخ می‌دهند، ولی فقط ندول‌های تارهای صوتی، پاپیلوما، و کارسینوم سلول سنگفرشی شیوع قابل توجهی دارند. در تمام این موارد، شایع‌ترین شکل تظاهر بیماری، خشونت صدا است.

ضایعات غیر بدخیم

گره‌های طناب‌های صوتی («پولیپ») برجستگی‌های صاف،

یافته‌های اصلی هستند. شروع بیماری حاد است. عدم برقراری راه هوایی مناسب در بچه مبتلا می‌تواند پیامدهای کشنده داشته باشد. واکنش‌های بر علیه هموفیلوس آنفلوانزا سبب کاهش قابل توجهی در بروز بیماری شده است.

لارنژیت حاد می‌تواند در اثر استنشاق مواد محرک و یا در پی واکنش‌های آلرژیک ایجاد گردد. این بیماری می‌تواند توسط عوامل مولد سرماخوردگی نیز ایجاد شود که سبب درگیری حلق و بینی و حنجره می‌شوند. در اینجا توضیح مختصری در مورد دو شکل ناشایع ولی مهم لارنژیت می‌دهیم که شامل نوع سلی و دیفتری می‌باشد. شکل سلی معمولاً در اثر سل فعال و طول کشیده ایجاد می‌شود، که به دنبال خروج خلط آلوده از طریق سرفه ایجاد می‌شود. لارنژیت دیفتری خوشبختانه با ایمن‌سازی گسترده کودکان بر علیه توکسین دیفتری کمتر دیده می‌شود. بعد از استنشاق کورینه باکتریوم دیفتری، این عامل روی مخاط راه‌های هوایی فوقانی مستقر شده، جایی که اگزوتوکسینی قوی ایجاد می‌کند که سبب نکرور پوشش مخاطی می‌شود که با اگزودای فیبرینی - چرکی غلیظ همراه می‌باشد و غشاء کاذب سطحی و خاکستری کثیف کلاسیک را ایجاد می‌نماید. مهم‌ترین خطر این عفونت، کنده شدن و آسیب‌رسانی غشاء کاذب (که می‌تواند سبب انسداد راه‌های هوایی عمده شود) و جذب اگزوتوکسین باکتریایی (که ایجاد میوکاردیت، نوروپاتی محیطی و سایر آسیب‌های بافتی می‌نماید) است.

در کودکان، شایع‌ترین عامل لارنگوتراکتوبرونشیت، که به اسم بیماری کروپ (خروسک) شناخته می‌شود، ویروس پاراآنفلوانزا است. سایر عوامل مثل ویروس سن‌سی‌شیال تنفسی نیز می‌توانند این بیماری را ایجاد کنند. علیرغم این که بیماری خودبخود برطرف می‌شود، ولی کروپ می‌تواند استریدور دمی همراه با سرفه خشن و مداوم ایجاد کند که ترسناک است. در موارد نادری، واکنش التهابی حنجره سبب تنگی راه‌های هوایی گشته، به حدی که ممکن است نارسایی تنفسی ایجاد نماید. عفونت‌های ویروسی در دستگاه تنفسی فوقانی بیمار را به عفونت باکتریایی ثانویه بویژه توسط استرپتوکوک، استافیلوکوک و هموفیلوس آنفلوانزا مستعد می‌نماید.

کارسینوم نازوفارنکس

کارسینوم نازوفارنکس یک بدخیمی نادر است که به علل (۱) ارتباط همه‌گیر شناختی قوی با ویروس EBV و (۲) وفور بالای این شکل بیماری در چینی‌ها که احتمال ارتباط سرطان‌زایی ویروس‌ها را با پیش‌زمینه حساسیت ژنتیکی مطرح می‌سازد شایسته تفسیر می‌باشد. به نظر می‌رسد عفونت EBV در



شکل ۵۱-۱۲. کارسینوم سلول سنگفرشی حنجره (پیکان) که در ناحیه سوپراگلوتیک (بالا تر از طنابهای صوتی حقیقی) قرار دارد.

۴۰٪-۲۵٪ موارد) و یا زیر طناب صوتی (ساب‌گلوت، در کمتر از ۵٪ موارد) نیز دیده شود. کارسینوم سلول سنگفرشی حنجره به صورت ضایعات درجا ایجاد می‌شود که بعداً به پلاک چین خورده‌ای به رنگ خاکستری مرواریدی در سطح مخاطی تبدیل می‌شود، و در نهایت زخمی شده و قارچی شکل می‌شوند (شکل ۵۱-۱۲). تومورهای گلوتی معمولاً شاخی می‌شوند و کارسینوم سلول سنگفرشی با تمایز خوب تا متوسط را ایجاد می‌کنند، ولی ممکن است کارسینوم غیرشاخی، و با تمایز بد نیز داشته باشیم. همانطور که از ضایعات ناشی از تماس مکرر با کارسینوژن‌های محیطی انتظار داریم، مخاط مجاور دارای هیپرپلازی سلول سنگفرشی با مناطقی از دیسپلازی و یا حتی کارسینوم درجا می‌باشد. تظاهر بالینی کارسینوم حنجره، با خشونت دائمی صدا می‌باشد. موقعیت تومور در حنجره تأثیر مهمی بر پیش‌آگهی دارد. برای مثال، در حدود ۹۰٪ تومورهای گلوت، در زمان تشخیص محدود به حنجره هستند. اولاً، به دلیل اختلال در حرکت طنابهای صوتی، علایم در مراحل اولیه بیماری ایجاد می‌شود، ثانیاً، ناحیه گلوت ذخیره لنفاتیک بسیار کمی دارد، و گسترش فراتر از حنجره نادر است. برعکس قسمت بالای گلوتی حنجره دارای فضاهای لنفی فراوان است، و ۱/۳ این تومورها به گره‌های لنفی ناحیه‌ای (گردنی) متاستاز می‌دهند. تومورهای زیرگلوتی از نظر بالینی بی‌صدا هستند و معمولاً در هنگام ظهور، علایم بسیار پیشرفته هستند. با جراحی، درمان پرتوتابی، و درمان مرکب، بسیاری از بیماران قابل درمان هستند، ولی ۱/۳ آنها به علت بیماری فوت می‌کنند. علت معمول مرگ، عفونت راههای تنفسی دیستال و یا متاستاز گسترده به همراه کاشکسی است.

1- Singer's node

2- Recurrent respiratory papillomatosis

نیمه کروی (معمولاً با قطر کمتر از ۵/۰cm) بوده، که اغلب، روی طنابهای صوتی حقیقی قرار دارند. گره‌ها از بافت فیبروز درست شده‌اند و توسط مخاط سنگفرشی مطبق پوشیده شده‌اند که معمولاً سالم است مگر اینکه توسط تماس با طنابهای صوتی دیگر زخمی شود. این ضایعات معمولاً در سیگاری‌های قهار یا خوانندگان رخ می‌دهد (گره خوانندگان^(۱))، که می‌توان نتیجه گرفت این ضایعات در اثر تحریک مزمن و استفاده نامناسب ایجاد می‌شود.

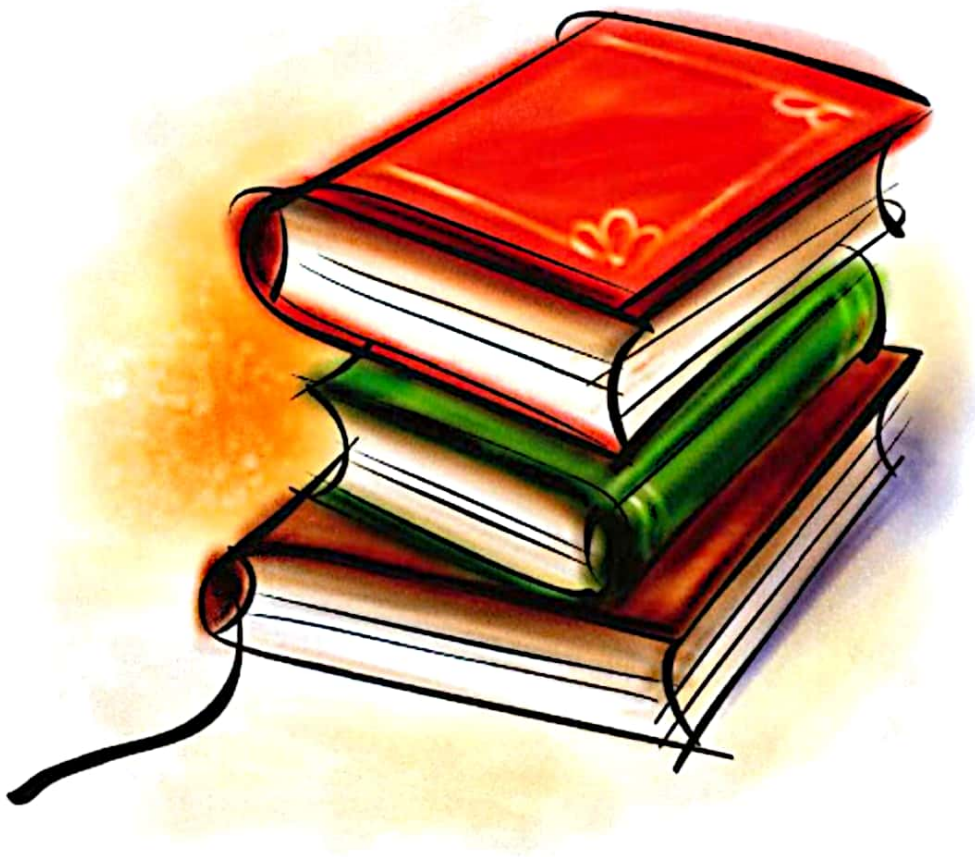
پاپیلوم حنجره یا پاپیلوم سنگفرشی حنجره، نئوپلاسمی خوش‌خیم است، که معمولاً روی طناب صوتی حقیقی ایجاد می‌شود، و غده‌های تمشکی شکل نرمی را تشکیل می‌دهد که ندرتاً بزرگتر از ۱cm است. از نظر بافتی، از استتال‌های متعدد انگشتی شکل نازک درست شده است که مرکز فیبرو واسکولار داشته و توسط پوشش سنگفرشی مطبق منظم پوشیده می‌شود. در صورتیکه پاپیلوم در لبه آزاد طناب صوتی باشد، تروما می‌تواند منجر به زخمی شدن آن شده و حتی هموپتیژی ایجاد می‌کند. معمولاً، پاپیلوم در بالغین منفرد است ولی در کودکان معمولاً متعدد است، که در آنها این وضعیت را پاپیلوماتوز تنفسی راجعه (RRP)^(۲) گویند چون بعد از برداشتن، عود می‌کنند. این ضایعات توسط ویروس پاپیلومای انسانی نوع ۶ و ۱۱ ایجاد می‌شود، به همین دلیل معمولاً بدخیم نشده، خودبخود در زمان بلوغ از بین می‌روند. تبدیل به کانسر نادر است. محتمل‌ترین علت وقوع آن در بچه‌ها، انتقال عمودی از مادر آلوده در طی زایمان می‌باشد. بنابراین، واکسن‌های در دسترس HPV که زنان را در دوران باروری در برابر عفونت با انواع ۶ و ۱۱ محافظت می‌کند، فرصتی برای جلوگیری از RRP در کودکان را به وجود می‌آورد.

کارسینوم حنجره

کارسینوم حنجره، فقط ۲٪ از کل سرطانها را تشکیل می‌دهد. معمولاً بعد از ۴۰ سالگی رخ داده و در مردها شایعتر از زنها است (نسبت جنسیتی ۷ به ۱). عوامل محیطی در تولید آن نقش مهمی دارند، تقریباً تمامی موارد در سیگاری‌ها رخ می‌دهد، و الکل و آربست نیز ممکن است نقش داشته باشند. توالی‌های پاپیلوما ویروس انسانی در تقریباً ۱۵٪ از تومورها شناسایی شده‌اند، که تمایل به پیش‌آگهی بهتری نسبت به سایر کارسینومها دارند.

حدود ۹۵٪ از سرطان‌های حنجره را کارسینوم‌های معمول سلول سنگفرشی تشکیل می‌دهند. ندرتاً، آدنوکارسینوم داریم، که احتمالاً از غده‌های مخاطی منشأ می‌گیرد. تومور معمولاً و در ۷۵٪-۶۰٪ موارد مستقیماً روی طناب صوتی ایجاد می‌شود (تومور گلوت)، ولی می‌تواند در بالای طناب صوتی (سوپراگلوت)،

بزرگ ترین ربات منابع پزشکی



t.me/medical_jozveh_bot



برای دانلود کتاب های بیشتر به آدرس بالا مراجعه کنید

کلیه و دستگاه

جمع‌آوری کننده آن

مطالب فصل

بیماری کلیه پلی‌کیستیک اتوزومی
مغلوب (نوع کودکان)
بیماری‌های مدولا به همراه کیست‌ها
انسداد راه خروجی ادرار
سنگ‌های کلیوی
هیدرونفروز
تومورها
تومورهای کلیه

آسیب حاد توبولی
بیماری‌های درگیرکننده عروق خونی
آرتریونفروواسکلروز
افزایش فشارخون بدخیم
میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک
بیماری مزمن کلیه
بیماری‌های کیستیک کلیه
کیست‌های ساده
بیماری کلیه پلی‌کیستیک اتوزومی
غالب (نوع بالغین)

تظاهرات بالینی بیماری‌های کلیوی
بیماری‌های گلومرولی
سازوکارهای آسیب و بیماری
گلومرولی
سندرم نفروتیک
سندرم نفریتیک
گلومرولونفریت سریعاً پیشرونده
بیماری‌های درگیرکننده توبول‌ها و
بافت بینابینی
نفریت توبولی بینابینی

این معنی است که آسیب یک قسمت تقریباً همیشه منجر به اختلال ثانویه سایر قسمت‌ها شود. لذا، آسیب شدید گلومرولی سبب اختلال جریان عروقی دور توبولی شده، و بالعکس، تخریب توبولی، با افزایش فشار داخل گلومرولی و القا سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها سبب اسکروز گلومرول می‌شود. لذا، بیماری‌های مزمن کلیوی، از هر منشأ که باشند، نهایتاً سبب آسیب هر چهار قسمت شده، که با بیماری کلیوی مرحله انتهایی^(۱) به اوج خود می‌رسد. به این دلایل، علایم و نشانه‌های اولیه بیماری کلیوی اهمیت به خصوصی برای فهم علت آغازگر بیماری دارند و بنابراین این علایم در بحث مربوط به هر کدام از بیماری‌ها شرح داده شده‌اند. ذخیره عملکردی کلیه بالاست، و ممکن است آسیب زیادی قبل از اینکه اختلال عملکردی آشکار گردد، روی دهد.

کلیه عضوی با ساختمان بسیار پیچیده بوده و جهت انجام اعمال مهمی سازمان یافته است که شامل دفع محصولات زاید متابولیسم، تنظیم آب و املاح بدن، حفظ تعادل اسیدی بدن، و ترشح تعدادی از هورمون‌ها و پروستاگلندین‌ها می‌باشد. بیماری‌های کلیوی نیز مانند ساختمان آن پیچیده بوده، ولی مطالعه آنها با تقسیم‌بندی آنها به چهار جزئی که درگیر می‌شوند، تسهیل می‌شود: گلومرول‌ها، لوله‌ها، بافت بینابینی، و عروق خونی. این تقسیم‌بندی قدیمی بسیار مفید است زیرا تظاهرات اولیه بیماری‌های درگیرکننده هر کدام از قسمت‌های فوق‌الذکر مشخص می‌باشند. علاوه بر آن، برخی از ساختارها بیشتر در معرض بعضی از آسیب‌های خاص کلیوی هستند؛ به طور مثال، بیماری‌های گلومرول بیشتر با واسطه ایمنولوژی هستند، ولی بیماری‌های توبول‌ها و بافت بینابینی بیشتر ناشی از توکسین‌ها و عوامل عفونت‌زا می‌باشند. معه‌ذا، برخی از بیماری‌ها بیش از یک ساختار را مبتلا می‌سازند، همبستگی عملکردی این ساختارها به

1- end-stage kidney disease

در عرض چند روز تا چند هفته می‌گردد. که با هماچوری میکروسکوپی، گویچه‌های سرخ دیس مورفیک و قالب‌های گویچه سرخ در سدیمان ادراری و پروتئینوری خفیف تا متوسط مشخص می‌گردد.

- آسیب حاد کلیوی، با الیگوری یا آنوری (فقدان جریان ادرار) و شروع اخیر ازوتمی مشخص می‌شود. می‌تواند ناشی از آسیب گلومرولی (مثل گلومرولونفریت سریعاً پیش‌رونده)، آسیب بافت بینابینی، آسیب عروقی (مثل میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک) یا آسیب حاد توبولی باشد.
- بیماری مزمن کلیوی که با علایم و نشانه‌های طولانی‌مدت اورمی مشخص می‌شود، نتیجه اسکار پیش‌رونده در کلیه به هر علتی است و ممکن است با بیماری کلیه مرحله انتهایی به اوج خود برسد، که نیاز به دیالیز یا پیوند داشته باشد.
- عفونت دستگاه ادراری، با باکتریوری و پیوری (وجود باکتری و لکوسیت در ادرار) مشخص می‌شود. عفونت می‌تواند علامت‌دار یا بدون علامت باشد، و ممکن است کلیه (پیلونفریت) و یا مثانه (سیستیت) را به تنهایی درگیر سازد.
- نفرولیتیزیس (سنگ‌های کلیوی)، با کولیک (قولنج) کلیوی، هماچوری (بدون قالب‌های گویچه سرخ) و تولید مکرر سنگ تظاهر می‌کند.

علاوه بر این سندرم‌های کلیوی، انسداد دستگاه ادراری و تومورهای کلیوی، نیز به طور شایعی با علایم و نشانه‌های مرتبط با اختلال عملکرد کلیه خود را نشان می‌دهد و بعداً بحث خواهند شد.

بیماری‌های گلومرولی

اختلالاتی که گلومرول را تحت تأثیر قرار می‌دهند، طبقه‌بندی مهمی از بیماری کلیه را به لحاظ بالینی دربر می‌گیرند. گلومرول از شبکه به هم پیوسته مویرگی تشکیل شده که به واسطه دو لایه پوششی احاطه می‌شود. پوشش احشایی (متشکل از پودوسیت‌ها)، یکی از اجزاء ذاتی دیواره مویرگ می‌باشد، ولی پوشش جداری، فضای بومن^(۶) یا فضای ادراری (جایی که پلاسمای پالایش شده، بار اول در آن جمع می‌شود) را مفروش می‌سازد. دیواره مویرگ‌های گلومرولی، واحد پالایش‌کننده را تشکیل داده و از قسمت‌های زیر تشکیل می‌گردد (شکل‌های

1- azotemia
3- post renal
5- casts

2- prerenal
4- uremia
6- Bowman space

تظاهرات بالینی بیماری‌های کلیوی

تظاهرات بالینی بیماری‌های کلیوی را می‌توان در سندرم‌های به خوبی تعریف شده، جای داد. برخی از آنها مختص بیماری‌های گلومرولی هستند؛ و سایرین در اختلالات کلیوی متعددی مشترک هستند. قبل از آنکه سندرم‌ها را فهرست کنیم، برخی از واژه‌ها باید شرح داده شوند.

ازوتمی^(۱) به معنی افزایش سطح نیتروژن اوره خون و کراتینین می‌باشد و معمولاً کاهش میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) را منعکس می‌سازد. GFR ممکن است به عنوان پیامدی از بیماری داخل کلیوی یا خارج کلیوی کاهش یابد. ازوتمی پیش‌کلیوی^(۲) در اثر کاهش پرفوزیون کلیوی ایجاد می‌شود، و در این حالت علیرغم فقدان آسیب پارانشیم کلیوی، GFR کاهش می‌یابد. ازوتمی پس‌کلیوی^(۳) هنگامی رخ می‌دهد که جریان ادرار در سطحی پایین‌تر از کلیه‌ها بند آید. با رفع انسداد، این ازوتمی اصلاح می‌شود.

در صورتی که ازوتمی باعث تظاهرات بالینی و اختلالات بیوشیمیایی سیستمیک گردد، آن را اورمی^(۴) گویند. مشخصه اورمی نه تنها اختلال عملکرد ترشحی کلیه بوده، بلکه مجموعه‌ای از تغییرات متابولیک و اندوکراین ناشی از آسیب کلیوی را نیز شامل می‌شود. به علاوه، درگیری ثانویه گوارشی (گاستروانتریت اورمیک)، عصبی - عضلانی (نوروپاتی محیطی) و قلبی - عروقی (پریکاردیت فیبریونی اورمیک) را در پی خواهد داشت. اکنون می‌توانیم به توصیف مختصر سندرم‌های کلیوی اصلی بازگردیم:

- سندرم نفریتیک نتیجه‌ای از آسیب گلومرولی است و تابلوی غالب آن شروعی حاد از هماچوری که معمولاً به طور آشکاری مرئی است (گویچه‌های سرخ خونی و قالب‌های^(۵) گویچه سرخ در ادرار)، پروتئینوری با درجه خفیف تا متوسط، ازوتمی، ادم، و فشارخون بالا است. این حالت تظاهر کلاسیک گلومرولونفریت بعد از عفونت استرپتوکوکی حاد می‌باشد.
- سندرم نفروتیک یک سندرم گلومرولی است که با پروتئینوری بسیار شدید (دفع بیش از ۳/۵ گرم پروتئین در روز، در بالغین)، هیپوآلبومینمی، خیز شدید، هیپرلیپیدمی و لیپیدوری (وجود لیپید در ادرار) مشخص می‌شود.
- هماچوری بدون علامت یا پروتئینوری غیرنفروتیکی، یا مجموعه‌ای از این دو حالت در اثر اختلالات خفیف یا نامحسوس گلومرولی ایجاد می‌شود.
- گلومرولونفریت سریعاً پیش‌رونده با آسیب گلومرولی شدید همراه است و منجر به از دست رفتن عملکرد کلیوی

۱۳-۱ و ۱۳-۲):

- یک لایه نازک از سلول های اندوتلیال سوراخ دار، که هر سوراخ آن ۷۰-۱۰۰ نانومتر قطر دارد.
 - غشاء پایه گلومرولی (GBM) که از یک قسمت ضخیم مرکزی با دانسیته الکترونی بالا (لامینا دنسا)^(۱) و لایه های محیطی نازک تر و با دانسیته کم الکترونی (لایه های نازک داخلی و خارجی)^(۲) تشکیل شده است. GBM از کلاژن (اکثر نوع IV)، لامینین، پروتئوگلیکان های چند آنیونی، فیبرونکتین، و چندین گلیکوپروتئین دیگر تشکیل شده است.
 - پودوسیت ها، که از نظر ساختمانی سلول های پیچیده ای بوده و دارای استتاله های درهم رفته در داخل و مجاورت لایه نازک خارجی غشاء پایه می باشند. استتاله های پایی مجاور، با شکاف های فیلتراسیونی به عرض ۲۰-۳۰ نانومتر از هم جدا شده، و توسط دیافراگم های غشایی نازک که به میزان زیادی از نفرین ساخته شده اند به هم پل زده می شوند.
 - کلافه گلومرولی توسط سلول های مزانژیال قرار گرفته بین مویرگها، حمایت می شود. ماتریکس مزانژیال مشابه غشاء پایه، شبکه ای تورمانند را تشکیل می دهد که سلول های مزانژیال در آن پراکنده هستند. این سلول های با منشأ مزانشیمی، قدرت انقباضی داشته و توانایی تزايد دارند و می توانند کلاژن و سایر اجزاء ماتریکس را بسازند و ترشح تعدادی از واسطه های فعال بیولوژیک را بر عهده بگیرند.
- به طور طبیعی، سیستم فیلتراسیون گلومرولی، نفوذپذیری فوق العاده ای نسبت به آب و مواد حل شدنی کوچک و نفوذناپذیری تقریباً کاملی نسبت به مولکول هایی با اندازه و بار الکتریکی مشابه آلبومین (یک پروتئین ۷۰,۰۰۰-kDa) دارد. نفوذپذیری انتخابی، که به عملکرد سدی گلومرول معروف است، پروتئین ها را براساس اندازه (هر چه بزرگتر، نفوذپذیری کمتر)، بار الکتریکی (هر چه کاتیونی تر، نفوذپذیری بیشتر)، و شکل آنها مورد شناسایی قرار می دهد. ویژگی های سدی طبیعی به ساختمان پیچیده دیواره مویرگی، تمامیت GBM، و اجزاء آنیونی فراوان موجود در دیواره (که شامل پروتئوگلیکان های اسیدی GBM و سیالوگلیکوپروتئین های پوشش سلولی اپیتلیال و اندوتلیال است) بستگی دارد. پودوسیت ها نیز در حفظ عملکرد سدی گلومرول، نقش اساسی دارند: دیافراگم های شکاف پودوسیتی، سدهای انتشاری مهمی برای پروتئین های پلاسما می باشند، و پودوسیت ها، همچنین مسؤول سنتز اجزاء GBM هستند.
- در چند سال اخیر نکات زیادی در مورد ساختمان مولکولی سد فیلتراسیون گلومرولی شناخته شده است. نفرین، که یک

گلیکوپروتئین تمام غشایی است، تشکیل دهنده اصلی غشاء شکاف دار بین استتاله های پایی مجاور می باشد. مولکول های نفرین استتاله های پایی مجاور از طریق پل های دی سولفیدی در مرکز این غشاء شکاف دار به هم متصل می شوند. قسمت داخل سلولی نفرین با تعدادی از پروتئین های اسکلت سلولی و پیغام رسان کنش متقابل دارد (شکل ۱-۱۳ را ببینید). نفرین و پروتئین های همراه آن، از جمله پودوسین^(۳)، نقش عمده ای در حفظ نفوذپذیری انتخابی سد فیلتراسیون گلومرولی دارند. شاهد بارز این نقش، بیماری های مادرزادی نادری هستند که در آنها جهش نفرین یا پروتئین های همراه آن، سبب نشت غیرطبیعی پروتئین های پلاسمایی داخل ادرار شده و سندرم نفروتیک را ایجاد می کنند (بعداً شرح داده می شود). همچنین این مشاهده بیان می کند که نقص اکتسابی در عملکرد یا ساختمان غشاء شکاف دار، سازوکار مهم پروتئینوری (شاه علامت سندرم نفروتیک) را تشکیل می دهد.

عوامل مختلفی می توانند به بروز آسیب گلومرولی منجر شوند و نیز آسیب گلومرولی می تواند در سیر تعدادی از بیماری های سیستمیک به وجود آید (جدول ۱-۱۳). بیماری های ایمنی مثل لوپوس اریتماتوزی سیستمیک، اختلالات عروقی مثل فشارخون بالا و سندرم همولیتیک اورمیک، بیماری های متابولیک مثل دیابت شیرین و برخی از بیماری های ارثی خالص مثل سندرم آلپورت، اغلب سبب درگیری گلومرولی می شوند. اینها را بیماری های ثانوی گلومرولی می نامند تا از بیماری هایی که در آنها کلیه تنها عضو مبتلا یا عضو غالب مبتلاست، افتراق داده شوند. بخش اخیر انواع مختلف بیماری های اولیه گلومرولی را تشکیل می دهد که بعداً در این بخش بحث می کنیم. تغییرات گلومرولی در بیماری های سیستمیک در جایی دیگر توضیح داده خواهند شد.

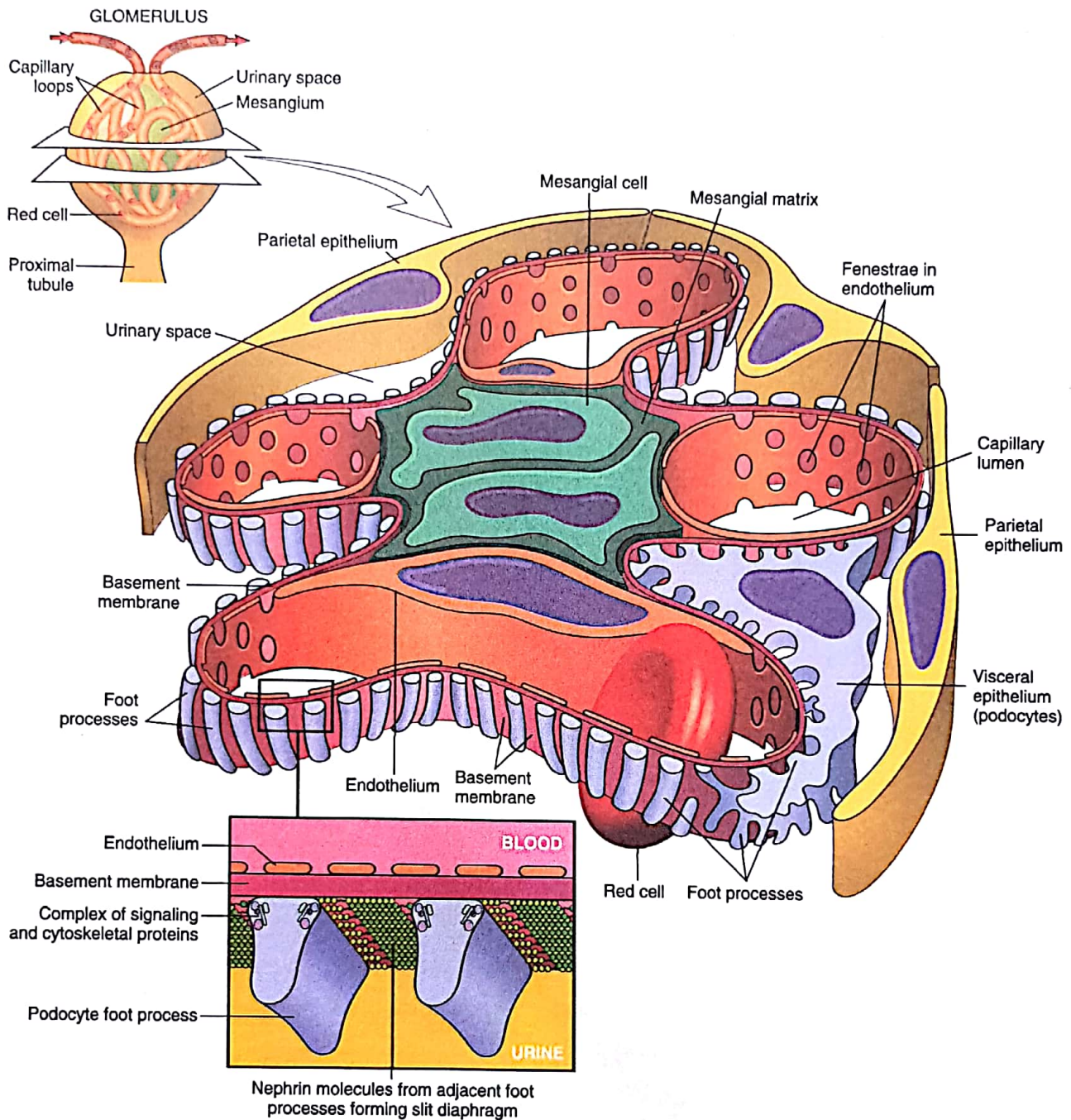
سازوکارهای آسیب و بیماری گلومرولی

اگرچه اطلاعات درباره عوامل سبب شناختی یا اتفاقات محرک اندک است، این واضح است که سازوکارهای ایمنی شالوده اکثر انواع بیماری گلومرولی اولیه و تعداد زیادی از بیماری های گلومرولی ثانویه را تشکیل می دهند. تحت شرایط آزمایشگاهی (تجربی)، گلومرولونفریت (GN)، می تواند به آسانی توسط آنتی بادی ها القاء گردد، و رسوبات ایمونوگلوبولین ها (اغلب به همراه اجزاء متعددی از کمپلمان) معمولاً در بیماران دچار GN

1- lamina densa

2- lamina rara interna & lamina rara externa

3- podocin



شکل ۱-۱۳. نمای شماتیک یک لوب گلومرول طبیعی

۳-۱۳). به علاوه، آنتی‌بادی‌هایی که مستقیماً بر علیه اجزاء سلولی گلومرولی عمل می‌کنند، نیز می‌توانند سبب آسیب گلومرولی شوند. این راه‌ها کاملاً اختصاصی نیستند و در انسان، همگی می‌توانند در ایجاد بیماری دخیل باشند.

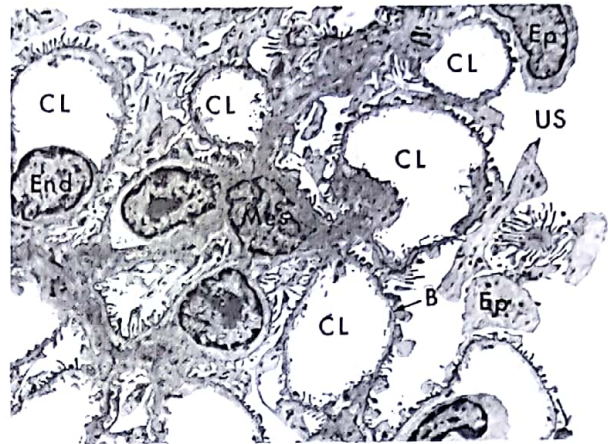
گلومرولونفریت ناشی از کمپلکس ایمنی در گردش
بیماری‌زایی بیماری‌های کمپلکس ایمنی در فصل ۴ به تشریح بیان شده است. اینجا مروری خلاصه از تظاهرات برجسته‌ای که

یافت می‌شوند. سازوکارهای ایمنی با واسطه سلولی نیز ممکن است نقشی را در برخی از بیماری‌های گلومرولی بازی کنند. دو نوع آسیب ناشی از آنتی‌بادی توصیف شده است: (۱) آسیب‌های ناشی از رسوب کمپلکس‌های محلول در گردش آنتی‌ژن - آنتی‌بادی در گلومرول و (۲) آسیب‌های ناشی از آنتی‌بادی‌هایی که در محل، با گلومرول واکنش نشان می‌دهند، چه با آنتی‌ژن‌های ثابت داخلی غیرمحلول خود گلومرول و چه با مولکول‌هایی که روی گلومرول لانه‌گزینی کرده‌اند (شکل

جدول ۱-۱۳. بیماری های گlomerولی

بیماری های گlomerولی اولیه
بیماری minimal-change
glomerulonephritis (FSGS) گlomerولواسکلروز فوکل سگمنتال
نفروپاتی غشایی
GN حاد بعد از عفونت
GN ممبرانوپرولیفراتیو (MPGN)
نفروپاتی IgA
glomerulonephritis های ثانویه به بیماری های سیستمیک
نفريت لوپوسی (لوپوس اريتماتوی سیستمیک)
نفروپاتی دیابتی
آمیلوئیدوز
GN ثانویه به میلوم مولتیپل
سندرم گودپاسچر
پلی آنژیت میکروسکوپی
گرانولوماتوز وگنر
پورپورای هنوخ - شوئن لاین
GN مرتبط با اندوکاردیت باکتریایی
میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک
اختلالات وراثتی
سندرم آلپورت (Alport syndrome)
بیماری فابری (Fabry disease)
جهش های پروتئین غشا سوراخ دار پودوسیت
GN، گlomerولونفريت

با دانسته الکترونی بالا در یکی از سه نقطه زیر نشان می دهد: در مزانژیوم، بین سلول اندوتلیال و GBM (رسوبات زیر اندوتلیوم) یا بین سطح خارجی GBM و پودوسیت ها (رسوبات زیر اپیتلیوم). این رسوبات می توانند در بیش از یک نقطه نیز در یک بیمار دیده شوند. حضور ایمونوگلوبولین و کمپلمان در این رسوبات را می توان با میکروسکوپ ایمونوفلورسانس تأیید نمود (شکل ۴A-۱۳). طرح و محل رسوب کمپلکس های ایمنی در افتراق میان انواع مختلف GN کمک کننده می باشند. این کمپلکس های ایمنی بعد از رسوب در کلیه، ممکن است تجزیه یا فاگوسیت شده، این کار را اکثراً لکوسیت های ارتشاح یافته و سلول های مزانژیال انجام می دهند، و در نهایت واکنش التهابی کاهش می یابد. این حالت وقتی که تماس با آنتی ژن محرک، محدود و کوتاه مدت باشد، مثل اغلب موارد GN حاد

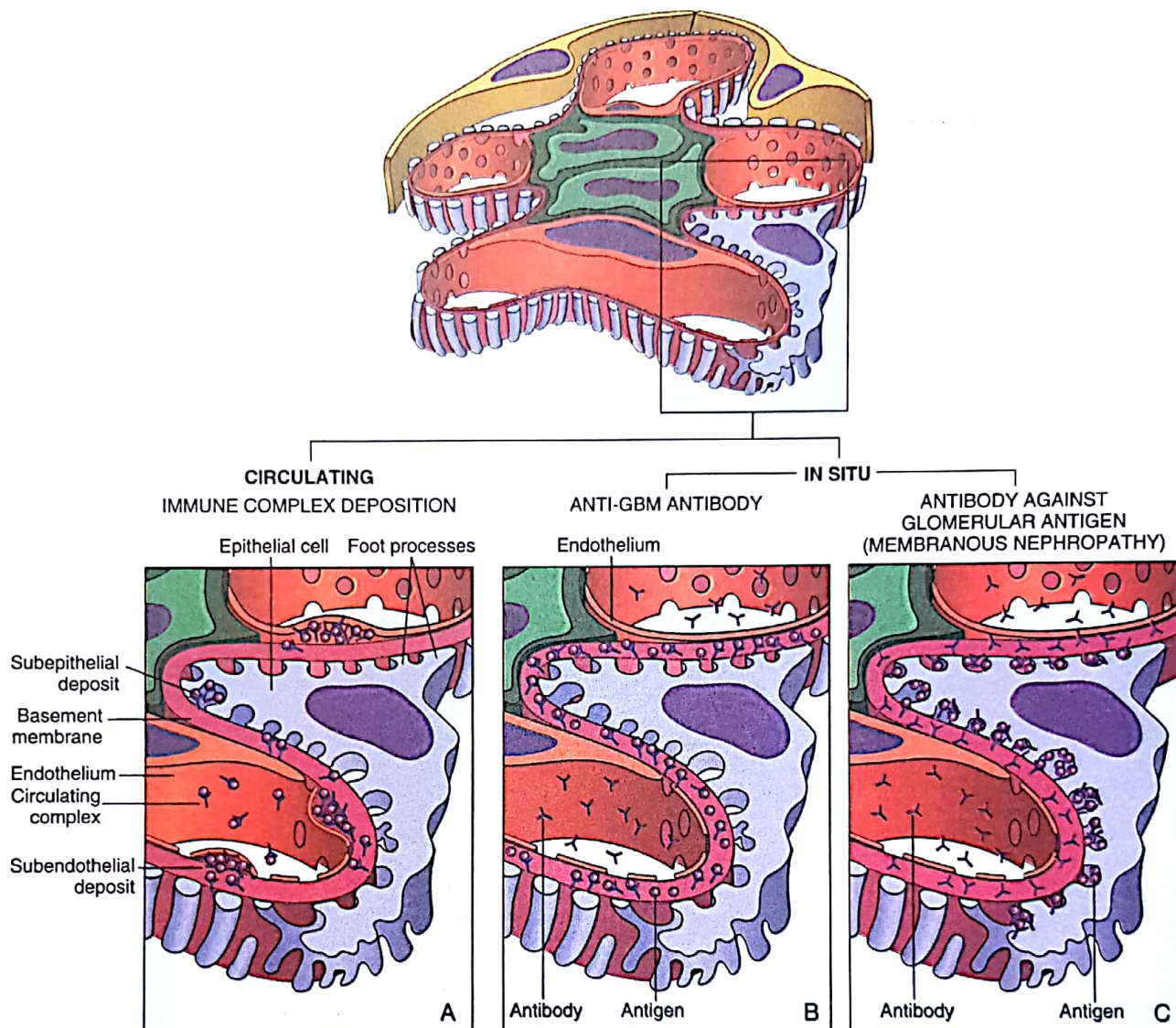


شکل ۲-۱۳. میکروگراف الکترونی با قدرت پایین از گlomerول موش. B، غشا پایه؛ CL: لومن مویرگ، End: اندوتلیوم؛ EP: سلول های اپی تلیال احشایی (پودوسیت ها) با استتاله های پایی؛ Mes: مزانژیوم، US: فضای ادراری.

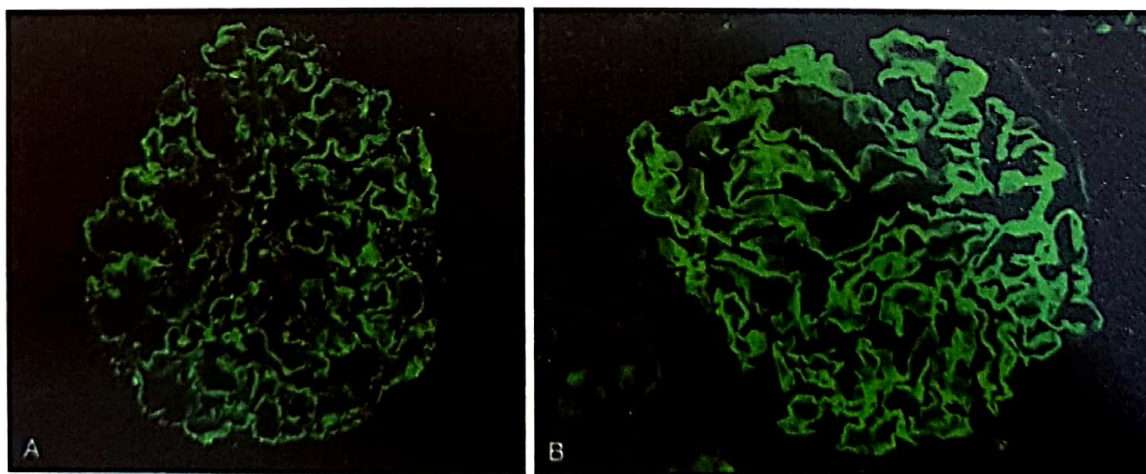
با آسیب گlomerولی در GN مرتبط می باشد، آورده شده است. در بیماری کمپلکس ایمنی در گردش، گlomerول به صورت "ناظر بی گناه" (۱) می باشد، زیرا سبب شروع واکنش نمی شود. آنتی ژن از منشأ گlomerول نیست. می تواند منشأ اندوژن داشته باشد مثل GN همراه با لوپوس اريتماتوی سیستمیک، و یا با منشأ خارجی، مثل GN متعاقب عفونت های باکتریایی خاص (استرپتوکوک)، ویروسی (هپاتیت B)، انگلی (مالاریا) پلاسمودیوم فالسی پاروم) و اسپیروکتی (تریپونما پالیدوم) باشد. اغلب آنتی ژن مسؤول شناخته نمی شود، همان طور که در بیشتر موارد GN ممبرانوپرولیفراتیو (MPGN) به این صورت است.

آنتی ژن از هر منشایی که باشد، کمپلکس آنتی ژن-آنتی بادی در محل و یا در دستگاه گردش خون ایجاد شده و در نهایت در گlomerول به دام می افتد و سبب آسیب می گردد، که در اغلب موارد ناشی از فعال شدن کمپلمان و فراخوانی لکوسیت ها می باشد. آسیب همچنین ممکن است از طریق درگیری گیرنده های Fc لکوسیت ها مستقل از فعال شدن کمپلمان روی دهد. به این ترتیب که اتصال گیرنده های Fc توسط آنتی بادی های IgG نیز منجر به فعالیت و دگرانوله شدن لکوسیت ها می شود.

صرف نظر از مکانیسم، ضایعات گlomerولی معمولاً شامل ارتشاح لکوسیت ها (اگزودا) به داخل گlomerول و تزیید سلول های اندوتلیال، مزانژیال و اپیتلیال جداری می باشند. میکروسکوپ الکترونی، کمپلکس های ایمنی را به صورت رسوبات یا توده هایی



شکل ۳-۱۳. آسیب گلومرولی با واسطه ایمنی. آسیب گلومرولی ناشی از آنتی‌بادی می‌تواند در اثر رسوب کمپلکس‌های ایمنی در گردش و یا در اثر تشکیل کمپلکس درجا باشد. A، رسوب کمپلکس‌های ایمنی در گردش منجر به نمای ایمونوفلورسانس گرانولر می‌گردد. B، GN آنتی‌بادی anti GBM با نمای ایمونوفلورسانس خطی مشخص می‌شود. C، آنتی‌بادی‌ها بر ضد بعضی اجزاء گلومرول به صورت گرانولر رسوب می‌کنند.



شکل ۴-۱۳. دو شکل رسوب کمپلکس ایمنی در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس. A، نمای گرانولار که مشخصه رسوب کمپلکس ایمنی در گردش و in situ است و B، نمای خطی که مشخصه GN آنتی‌بادی anti-GBM کلاسیک می‌باشد.

کرده در اندوتلیوم و ساب اندوتلیوم، واکنشی التهابی را در گلومرول به همراه انفیلتراسیون لکوسیت ها و تکثیر فراوان سلول های مستقر در گلومرول ایجاد می کنند. برعکس، آنتی بادی هایی که به ناحیه ساب اپی تلیال مویرگ های گلومرولی هدایت می شوند، تا درجه زیادی غیرالتهابی هستند و ضایعاتی مشابه آنچه در نفریت Heymann یا نفروپاتی ممبرانو وجود دارد، را ایجاد می کنند (بعداً توضیح داده خواهد شد).

گلومرولونفریت با واسطه آنتی بادی بر علیه غشاء پایه گلومرولی

بهترین بیماری توصیف شده در این گروه، GN هلالی کلاسیک با واسطه آنتی بادی ضد GBM می باشد (شکل ۳-۱۳، B). در این نوع آسیب، آنتی بادی ها بر ضد آنتی ژن های ثابت در GBM عمل می کنند. مشابه آزمایشگاهی این بیماری در نفریت جوندگان موسوم به نفریت سرم نفروتوکسیک دیده می شود که با تزریق آنتی بادی های ضد GBM به موش ها ایجاد می گردد. این آنتی بادی ها با ایمونیزاسیون خرگوش ها یا سایر گونه ها به کمک تلقیح کلیه موش تولید شده است. GN با واسطه آنتی بادی در انسان ها، در نتیجه تشکیل اتوآنتی بادی ها بر علیه GBM ایجاد می گردد. رسوب این آنتی بادی ها، نمای خطی ایجاد می کند که با میکروسکوپ ایمونوفلورسانت دیده می شود و این حالت در مقابل نمای گرانولاری قرار دارد که در سایر انواع نفریت ناشی از کمپلکس ایمنی دیده می شود (شکل ۴-۱۳، B). از این تفاوت در تشخیص بیماری های گلومرولی استفاده می شود. به نظر می رسد که یک تغییر ساختاری در زنجیره α_3 از کلاژن تیپ IV غشاء پایه گلومرول، عامل اصلی، تحریک کننده خودایمنی باشد. گاهی آنتی بادی های ضد GBM با غشاء پایه آلئول های ریوی واکنش متقاطع نشان می دهند، که به ضایعات همزمان کلیوی - ریوی منجر می گردد (سندرم گودپاسچر). اگرچه، GN با واسطه آنتی بادی بر ضد GBM، کمتر از ۱٪ از موارد GN انسانی را شامل می شود، بیماری حاصله می تواند بسیار جدی باشد. خیلی از موارد گلومرولونفریت هلالی با واسطه آنتی بادی بر علیه GBM، با آسیب بسیار شدید گلومرولی به همراه نکروز و هلال ها و ایجاد سندرم بالینی GN سریعاً پیشرونده مشخص می گردند (توضیحات زیر را ملاحظه فرمایید).

واسطه های آسیب ایمنی

چگونه پس از جایگزین شدن واکنش دهندگان ایمنی در گلومرول، تخریب گلومرول ایجاد می شود؟ یک راه اصلی آسیب

مرتبط با عفونت یا GN بعد از عفونت با استرپتوکوک، ایجاد می شود. معهذ، در صورتی که تماس با آنتی ژن برای مدتی پایدار باقی بماند، چرخه های مکرر تشکیل کمپلکس ایمنی، رسوب و آسیب ممکن است ایجاد شود، و در نهایت سبب GN مزمن شود. در برخی موارد منشأ تماس مزمن آنتی ژنی مشخص است، مثل عفونت با ویروس هپاتیت B و آنتی ژن های هسته ای خودی در لوپوس اریتماتوی سیستمیک. در سایر موارد، آنتی ژن شناخته شده نیست. رسوب کمپلکس ایمنی در گردش، به عنوان سازوکار آسیب در مدل های حیوانی به خوبی مطالعه شده اند، اما در بیماری انسان به طور نادری شناخته شده اند.

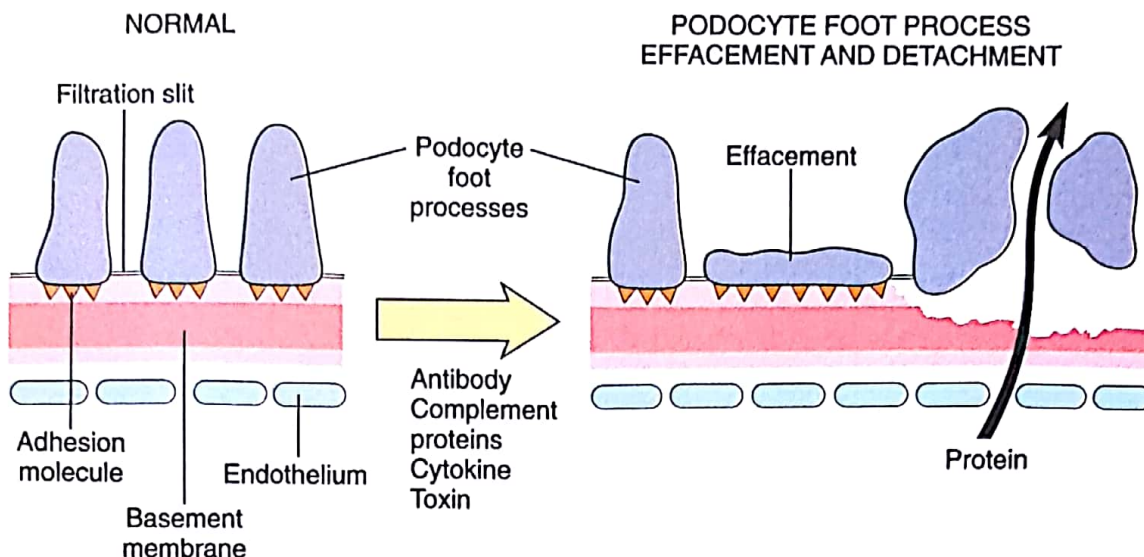
گلومرولونفریت ناشی از کمپلکس ایمنی درجا

رسوب آنتی بادی در گلومرول، یک مسیر اصلی آسیب گلومرولی است. همان طور که مطرح شد، در این شکل از آسیب، آنتی بادی ها مستقیماً با آنتی ژن های فیکس شده یا کاشته شده در گلومرول واکنش می دهند. واکنش های ایمنی *in situ*، به دام انداختن کمپلکس های در گردش، کنش های متقابل بین این دو رویداد، و همودینامیک موضعی و عوامل تعیین کننده ساختاری در گلومرول، همگی در تغییرات ریخت شناسی و عملکردی در GN مشارکت می کنند. همچنین، آنتی بادی ها ممکن است به صورت *in situ* با آنتی ژن های غیر گلومرولی که قبلاً "کاشته شده اند" واکنش دهند، که خود می توانند در کلیه توسط ارتباط با اجزاء متعدد داخل گلومرولی جایگزین شوند. آنتی ژن های کاشته شده، شامل: کمپلکس های نوکلئوزومال^(۱) (در بیماران دچار لوپوس اریتماتوی سیستمیک)؛ محصولات باکتری ها، مانند اندوستروپتوزین^(۲) - پروتئینی که توسط استرپتوکوک گروه A تولید می شود؛ پروتئین های بزرگ متراکم (به عنوان مثال: ایمونوگلوبولین G [IgG] متراکم) که تمایل به رسوب در مزانژیوم دارند؛ و خود کمپلکس های ایمنی هستند زیرا اینها حاوی مناطق واکنشی برای کنش های متقابل بیشتری با آنتی بادی آزاد، آنتی ژن آزاد، یا کمپلمان می باشند. اکثر این آنتی ژن های کاشته شده، الگوی گرانولار رسوب ایمونوگلوبولین را ایجاد می کنند، که توسط میکروسکوپ ایمونوفلوروسنت دیده می شود.

عوامل زیر بر روی لوکالیزه شدن آنتی ژن، آنتی بادی، یا کمپلکس های ایمنی اثر می گذارند: بار الکتریکی مولکول و اندازه واکنش دهنده ها؛ همودینامیک گلومرولی؛ عملکرد مزانژیال، و یکپارچگی سد گلومرولی که براساس بار الکتریکی عمل می کند. لوکالیزه شدن آنتی ژن، آنتی بادی، یا کمپلکس های ایمنی، به نوبه خود پاسخ به آسیب گلومرولی را تعیین می کنند. مطالعات بر روی مدل های آزمایشگاهی نشان داده اند، که کمپلکس های رسوب

1- nucleosomal

2- endostropotosin



شکل ۵-۱۳. آسیب پودوسیتی. توالی اصلی ممکن است در نتیجه آنتی‌بادی‌هایی بر علیه آنتی‌ژن‌ها، توکسین‌ها، سائتوکین‌ها، یا سایر عوامل آغاز گردد. خصوصیات شایع، یکی آسیب پودوسیتی است که منجر به محو استتاله‌های پای و درجات مختلفی از جدایی پودوسیتی می‌شود و دیگری تخریب غشاء پایه است. این نقایص به پروتئین‌های پلاسما اجازه می‌دهند تا در فضای ادراری از دست رفته و ناپدید شوند.

- شروع شده توسط آنتی‌بادی، فعالیت کمپلمان و فراخوانی لکوسیت‌ها می‌باشد (شکل ۵-۱۳). فعال شدن کمپلمان از طریق مسیر کلاسیک، باعث تولید عوامل کموتاکتیک (عمدتاً C5a) برای نوتروفیل‌ها و منوسیت‌ها می‌شود. نوتروفیل‌ها سبب آزادی پروتئاز (که سبب تخریب GBM می‌شود)، رادیکال‌های آزاد مشتق از اکسیژن (که سبب تخریب سلولی می‌شوند)، و متابولیت‌های اسید آراشیدونیک (که سبب کاهش GFR می‌شوند)، می‌گردند. این مکانیسم، فقط برای برخی انواع GN قابل اطلاق است، چرا که در بسیاری از انواع آن نوتروفیل‌های کمی در گlomerول‌های آسیب دیده یافت می‌شوند. در این موارد آسیب غیروابسته به نوتروفیل اما وابسته به کمپلمان ممکن است روی دهد. این حالت احتمالاً در نتیجه کمپلکس حمله کننده به غشاء C5b-C9 ایجاد می‌گردد، که بر روی GBM تشکیل شده و می‌تواند باعث القای آسیب غیرکننده سلول اپی‌تلیال گردد و ترشح واسطه‌های التهابی مختلفی را از سلول‌های اپی‌تلیال و مزانژریال تحریک کند. مسیرهای فرعی و مسیر لکتین چسبیده به مانوز کمپلمان می‌توانند توسط آسیب سلولی یا آپوپتوز فعال گردند، که به نوبه خود باعث آسیب گlomerولی می‌شود (شکل ۵-۱۳).
- آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های سلول‌های گlomerولی نیز، مستقیماً به سلول‌های گlomerولی یا دیافراگم‌های شکاف‌دار آسیب می‌زنند. این آنتی‌بادی‌ها مشکوک به درگیر بودن در بیماری‌های خاصی هستند که در آنها کمپلکس‌های ایمنی یافت نمی‌شوند. سایر واسطه‌های آسیب گlomerولی شامل موارد زیر هستند:
- مونوسیت‌ها و ماکروفاژها، که در واکنش‌های با واسطه آنتی‌بادی و سلول در گlomerول ارتشاح یافته و در صورت فعال شدن، واسطه‌های گوناگونی را آزاد می‌کنند.
- سلول‌های T حساس شده، که طی یک دوره واکنش ایمنی با واسطه سلولی تشکیل شده‌اند، می‌توانند آسیب گlomerولی آزمایشگاهی را باعث شوند. در بعضی از اشکال GN آزمایشگاهی، بیماری به وسیله انتقال سلول‌های T حساس شده القاء می‌گردد. آسیب با واسطه سلول T، شامل مثال‌هایی از GN می‌شود که در آنها هیچ رسوبی از آنتی‌بادی‌ها یا کمپلکس‌های ایمنی وجود ندارد یا رسوب‌ها با شدت آسیب هم‌خوانی ندارند. هر چند، مشکل می‌توان نقشی سببی را برای سلول‌های T یا پاسخ‌های ایمنی با واسطه سلولی در GN انسانی را اثبات نمود.
- پلاکت‌ها، که در حین آسیب ایمنی در گlomerول‌ها تجمع یافته و سبب آزادسازی پروستاگلاندین‌ها و عوامل رشد می‌شوند.
- سلول‌های مقیم گlomerولی^(۱) (اپی‌تلیال، مزانژریال، و اندوتلیال)، که می‌توانند تحریک شده تا واسطه‌هایی مثل سائتوکین‌ها (اینترلوکین - ۱)، متابولیت‌های اسید آراشیدونیک، عوامل رشد، اکسید نیتریک و اندوتلین را ترشح کنند.

1- Resident glomerular cells

شامل افزایش GFR هر نفرون، افزایش جریان خون و فشار عرض مویرگی (فشارخون بالای مویرگی) می باشد. این تغییرات در نهایت به عدم تطابق ختم می شود و منجر به آسیب بیشتر اندوتلیال و پودوسیت ها، افزایش نفوذپذیری گلوامرول ها به پروتئین ها و تجمع پروتئین ها و چربی ها در ماتریکس مزانژیال می گردد. این وضعیت باعث انسداد مویرگی، افزایش رسوب ماتریکس مزانژیال و پروتئین های پلاسما و در نهایت اسکلروز گلوبال (تمام) یا سگمنتال (درگیری یک بخش) از گلوامرول می گردد. اسکلروز گلوبال سبب کاهش بیشتر حجم نفرون ها و چرخه معیوبی از گلوامرول و اسکلروزیس پیشرونده می شود.

خلاصه

آسیب گلوامرولی

- آسیب ایمنی با واسطه آنتی بادی، سازوکار مهم آسیب گلوامرولی می باشد و اغلب از راه کمپلمان و مسیرهای با واسطه لکوسیت اعمال اثر می نماید. آنتی بادی ها می توانند مستقیماً برای سلول های گلوامرول سمی باشند.
- شایع ترین شکل GN با واسطه آنتی بادی ناشی از تشکیل کمپلکس های ایمنی، چه به صورت درجا و چه به وسیله رسوب کمپلکس های ایمنی در گردش است. این کمپلکس های ایمنی ممکن است حاوی آنتی ژن های در گردش خارجی (مثلاً میکروبی) یا آنتی ژن داخلی (مثلاً در نفروپاتی ممبرانو) باشند. رسوب کمپلکس های ایمنی، نمای گرانولار را نشان می دهد.
- اتو آنتی بادی ها ضد اجزاء GBM منجر به بیماری با واسطه آنتی بادی ضد GBM شده و اغلب با آسیب شدیدی همراه هستند. الگوی رسوب آنتی بادی، خطی می باشد.
- کمپلکس های ایمنی و آنتی بادی ها از طریق فعال سازی کمپلمان و فراخوانی لکوسیت ها - به همراه آزادسازی واسطه های متعدد باعث آسیب می شوند و گاه باعث آسیب مستقیم پودوسیت ها می گردند.

اکنون، انواع اختصاصی گلوامرولونفریت و سندرم های گلوامرولی ناشی از آنها را شرح می دهیم.

سندرم نفروتیک

سندرم نفروتیک یک مجموعه بالینی است که شامل موارد زیر می باشد:

- ترومبین، به عنوان پیامدی از ترومبوز داخل گلوامرولی تولید می شود که سبب انفیلتراسیون لکوسیتی و پرولیفراسیون سلول گلوامرولی از طریق تحریک رسپتورهای فعال کننده پروتئاز (PARs)^(۱) می گردد.

در حقیقت، تمامی واسطه های توضیح داده شده در مبحث التهاب فصل ۲، می توانند سبب آسیب گلوامرولی شوند.

سایر سازوکارهای آسیب گلوامرولی

در برخی بیماری های اولیه کلیوی، سازوکارهای دیگری سبب آسیب گلوامرولی می شوند. دو عاملی که به دلیل اهمیتشان توجه ویژه ای را می طلبند، آسیب پودوسیت ها و از دست دادن نفرون ها، می باشند.

آسیب پودوسیت ها

این آسیب می تواند در اثر آنتی بادی ضد آنتی ژن های پودوسیتی صورت گیرد؛ از طریق توکسین ها اعمال شود (مثل مدل آزمایشی پروتئینوری ناشی از سم ریبوزومی پورومایسین) یا در اثر برخی سایتوکاین ها و یا در اثر سایر عوامل در گردش - که هنوز به خوبی مشخص نشده اند - مثلاً در برخی از موارد FSGS گلوامرول و اسکلروز فوکال سگمنتال، صورت پذیرد (مطلب زیرین را ببینید). آسیب پودوسیتی با تغییرات ریخت شناسی مشخص می شود که عبارتند از: از بین رفتن استتاله های پایی شکل، واکوئلیزاسیون، کشیده و جدا شدن سلول ها از GBM. مشخصه این آسیب از نظر بالینی، پروتئینوری می باشد. در بیشتر اشکال آسیب گلوامرولی، از بین رفتن غشاء شکاف دار طبیعی، کلید ایجاد پروتئینوری می باشد (شکل ۵-۱۳). اختلالات عملکردی غشاء شکاف دار ممکن است به دلیل جهش اجزاء ساختاری آن از قبیل نفرین و پودوسین همراه آن، ایجاد شود. این جهش ها اشکال وراثتی نادر سندرم نفروتیک را ایجاد می کنند.

از دست رفتن نفرون ها

زمانی که بیماری کلیوی (چه گلوامرولی و چه نوع دیگر) به اندازه کافی سبب تخریب نفرون ها شود به حدی که GFR به ۵۰-۳۰٪ میزان طبیعی کاهش یابد، پیشروی به سمت بیماری مرحله انتهایی کلیه با سرعت متغیر ولی غیرقابل اجتنابی پیش می رود. بیماران درگیر دچار پروتئینوری شده و کلیه آنها گلوامرول و اسکلروز گسترده می یابد. تا حدی، این قبیل اسکلروز های پیشرونده در اثر تغییرات جبرانی ایجاد می شوند که در گلوامرول های نسبتاً غیرمبتلای کلیه بیمار رخ می دهد. گلوامرول های باقیمانده، دچار هیپرتروفی می شوند تا عملکرد کلیوی حفظ شود. این هایپرتروفی همراه تغییرات همودینامیک

جدول ۲-۱۳. علل سندرم نفروتیک

علل	کودکان	بالغین	شیوع (%)
بیماری گلومرولی اولیه			
گلومرولونفریت غشایی	۵	۳۰	
بیماری minimal-change	۶۵	۱۰	
گلومرولواسکلروز فوکال سگمنتال (قطعه‌ای - کانونی)	۱۰	۳۵	
GN ممبرانو پرولیفراتیو (غشایی - تکثیری)	۱۰	۱۰	
نفروپاتی IgA و سایر موارد	۱۰	۱۵	
بیماری‌های سیستمیک همراه با تظاهرات کلیوی			
دیابت شیرین			
آمیلوئیدوز			
لوپوس اریتماتوی سیستمیک			
داروها (طلا، پنی سیلین، هروئین خیابانی)			
عفونت‌ها (مالاریا، سیفلیس، عفونت HIV، هپاتیت B)			
بدخیمی‌ها (کارسینوم، ملانوم)			
غیره (آلرژی به نیش زنبور، نفریت ارثی)			

GN، گلومرولونفریت، HIV، ویروس نقص ایمنی انسانی

* شیوع نسبی بیماری اولیه؛ ۹۵ درصد در بچه‌ها و ۶۰ درصد در بالغین است. شیوع نسبی بیماری سیستمیک؛ ۵ درصد در بچه‌ها و ۴۰ درصد در بالغین است.

آخر در کودکان و قبلی در بالغین اهمیت بیشتری دارند. دو ضایعه اولیه دیگر، (نفروپاتی غشایی و گلومرولونفریت غشایی تکثیری) نیز به طور شایعی سبب سندرم نفروتیک می‌شوند. این چهار ضایعه بعداً به صورت جداگانه شرح داده خواهند شد.

بیماری با تغییر اندک^(۱) (Minimal-Change Disease) بیماری با تغییر اندک، یک ضایعه نسبتاً خوش‌خیم، شایع‌ترین علت سندرم نفروتیک در کودکان است. به طور مشخص، گلومرول‌ها زیر میکروسکوپ نوری طبیعی بوده ولی در بررسی میکروسکوپ الکترونی از دست رفتن منتشر استئاله‌های پایي شکل پودوسیت‌ها وجود دارد. گرچه این بیماری در هر سنی دیده می‌شود، شایع‌ترین زمان آن بین سنین ۱-۷ سال است.

بیماری‌زایی پروتئینوری در بیماری با تغییر اندک هنوز روشن نشده است. براساس برخی مطالعات آزمایشگاهی،

• پروتئینوری شدید، به همراه از دست رفتن روزانه پروتئین ۳/۵ گرم یا بیشتر در ادرار در بالغین

• هایپوآلبومینمی به همراه سطوح آلبومین پلاسما کمتر از ۳g/dL

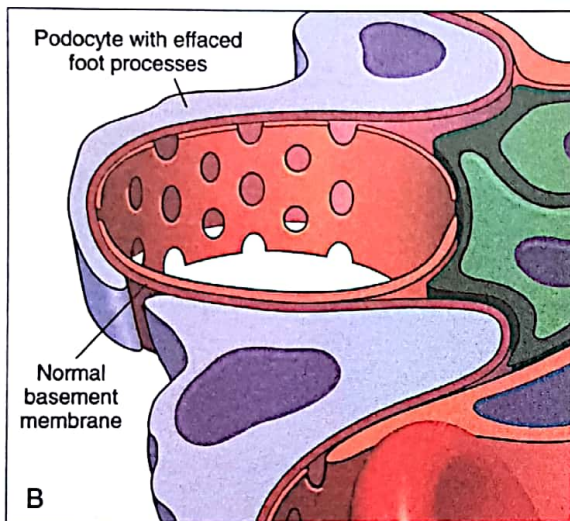
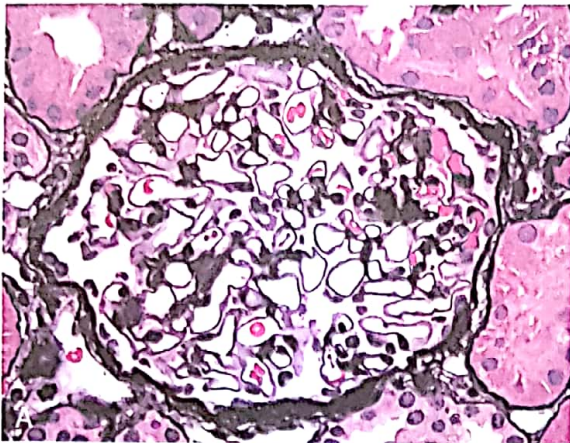
• ادم ژنرالیزه که واضح‌ترین نمای بالینی است.

• هایپرلیپیدمی و لیپیدوری

سندرم نفروتیک عللی گوناگون دارد که پاتوفیزیولوژی مشترکی دارند (جدول ۲-۱۳). در تمامی آنها، اختلال عملکرد دیواره مویرگی گلومرول وجود دارد، که به افزایش نفوذپذیری نسبت به پروتئین‌های پلاسمایی منجر می‌شود. هر افزایش نفوذپذیری که در اثر تغییرات ساختمانی یا فیزیکی - شیمیایی در GBM ایجاد شود، سبب می‌گردد پروتئین‌ها از پلاسما به داخل فیلترای گلومرول وارد شوند. با پروتئینوری طولانی مدت یا شدید سطح آلبومین سرم کاهش می‌یابد، و منجر به هایپوآلبومینمی و افت فشار اسموتیک کولوئید پلاسما می‌گردد. همان طور که در فصل ۳ توضیح داده شد، کاهش حاصله در حجم داخل عروقی و جریان خون کلیوی، افزایش آزادسازی رنین را از سلول‌های ژوکستا گلومرولی تحریک می‌کند. سپس، رنین محور آنژیوتانسین - آلدوسترون را تحریک کرده که احتباس نمک و آب را به وسیله کلیه پیش می‌برد. این تمایل توسط کاهش در ترشح قلبی عوامل ناتریوریک تشدید می‌یابد. در مواجهه با تداوم پروتئینوری، این تغییرات ادم را بیشتر تشدید کرده و اگر متوقف نگردند باعث پیشروی به سمت ادم ژنرالیزه می‌شود (آنازاکر خوانده می‌شود). در زمان شروع، ازوتمی، هماچوری، یا افزایش فشارخون کمی وجود دارد و یا اصلاً وجود ندارد.

علت ایجاد هایپرلیپیدمی مبهم است. احتمالاً هایپوآلبومینمی سبب افزایش تولید لیپوپروتئین‌ها در کبد می‌شود یا پروتئینوری حجیم سبب از دست رفتن مهارکننده‌ای برای سنتز آنها می‌شود. انتقال غیرطبیعی اجزاء لیپیدی در گردش و اختلال در تجزیه محیطی لیپوپروتئین‌ها نیز وجود دارد. لیپیدوری، به نوبه خود بازتابی از افزایش نفوذپذیری GBM به لیپوپروتئین‌ها می‌باشد. بروز نسبی علل مختلف سندرم نفروتیک با سن تغییر می‌کند (جدول ۲-۱۳). مثلاً، در کودکان ۱ تا ۷ سال، سندرم نفروتیک تقریباً همیشه در اثر ضایعات اولیه کلیوی رخ می‌دهد، ولی در بالغین اغلب ناشی از تظاهر کلیوی یک بیماری سیستمیک است. (شایع‌ترین علت سیستمیک سندرم نفروتیک در بالغین (دیابت)، آمیلوئیدوز و لوپوس اریتماتوی سیستمیک) می‌باشند. ضایعات کلیوی در اثر این بیماری‌ها در فصل ۴ شرح داده شده‌اند. مهم‌ترین ضایعات اولیه گلومرولی که مشخصاً منجر به سندرم نفروتیک می‌شوند گلومرولواسکلروز فوکال و سگمنتال و بیماری minimal-change می‌باشند، که مورد

1- minimal-change



شکل ۶-۱۳. بیماری با تغییر اندک (minimal change). A. در زیر میکروسکوپ نوری، گلومرول‌های رنگ آمیزی شده با متامین نقره به همراه غشاء پایه‌ای نازک طبیعی به نظر می‌رسند. B. دیاگرام شماتیک محوشدن منتشر استپاله‌های پای پودوسیت‌ها را بدون وجود رسوبات ایمنی به تصویر می‌کشد.

شود. بزرگسالان دچار این بیماری هم به درمان با استروئید پاسخ می‌دهند، اما پاسخ آهسته‌تر بوده و عود بیماری شایع‌تر می‌باشد.

گلوبولواسکلروز فوکال سگمنتال (FSGS)

گلوبولواسکلروز فوکال سگمنتال (FSGS)، از نظر بافت‌شناسی با اسکروز برخی گلوبول‌ها و نه تمام آنها (درگیری فوکال) و ابتلای فقط قسمت‌هایی از هر گلوبول (درگیری سگمنتال) مشخص می‌شود. این نمای بافتی اغلب همراه سندرم نفروتیک است. FSGS، ممکن است اولیه (ایدیوپاتیک) یا ثانویه به یکی از شرایط ذیل باشد:

- در همراهی با سایر شرایط، مانند عفونت HIV (HIV نفرپاتی) یا سوءمصرف هروئین (هروئین نفرپاتی)
- به عنوان رویدادی ثانویه به سایر اشکال GN (به عنوان

پروتئینوری احتمالاً ناشی از عاملی مشتق از سلول T در گردش می‌باشد که منجر به آسیب پودوسیت‌ها و از دست‌رفتن استپاله‌های پای‌شکل می‌گردد. هر چند ماهیت این عامل فرضی و نقش علی سلول‌های T در بیماری انسانی اثبات نشده است.

ریخت‌شناسی

گلوبول‌ها در زیر میکروسکوپ نوری طبیعی هستند بنابراین، اسم بیماری با تغییر اندک از اینجا برمی‌خیزد (شکل ۶A-۱۳). سلول‌های لوله خمیده نزدیک اغلب مملو از قطرک‌های پروتئین و چربی می‌باشند، ولی این نما ثانویه به بازجذب توبولی لیوپروتئین‌هایی است که از گلوبول بیمار عبور می‌کنند. حتی در میکروسکوپ الکترونی، GBM طبیعی است. تنها اختلال بارز گلوبولی، از بین رفتن یک دست و منتشر استپاله‌های پای پودوسیت‌ها است (شکل ۶B-۱۳). لذا سیتوپلاسم پودوسیت در سطح خارجی GBM مسطح به نظر می‌رسد و شبکه قوسی بین پودوسیت و GBM از بین رفته است. همچنین واکوئولیزاسیون سلول‌های اپیتلیال، تشکیل مژک‌های ریز و گاه کنده‌شدن موضعی، که مطرح‌کننده نوعی آسیب پودوسیتی است، نیز دیده می‌شود. به دنبال بهبود تغییرات در پودوسیت‌ها (مثلاً در پاسخ به کورتیکواستروئیدها)، پروتئینوری رفع می‌شود.

سیر بالینی

این بیماری با بروز آهسته سندرم نفروتیک در یک کودک سالم ظاهر می‌یابد. افزایش فشارخون وجود ندارد، و عملکرد کلیه در اکثر این بیماران حفظ می‌گردد. از دست‌رفتن پروتئین، معمولاً به پروتئین‌های کوچکتر پلاسما، عمدتاً آلبومین (پروتئینوری انتخابی) محدود می‌باشد. پیش‌آگهی کودکان دچار این اختلال خوب است. بیش از ۹۰٪ از کودکان به یک دوره کوتاه درمان کورتیکواستروئیدی پاسخ می‌دهند؛ هر چند، پروتئینوری در بیش از ۱/۳ از پاسخ‌دهندگان اولیه عود می‌کند، و بعضی از آنها به استروئید وابسته می‌گردند. کمتر از ۵٪، پس از ۲۵ سال بیماری مزمن کلیه را بروز می‌دهند، و احتمالاً اکثر افراد حاضر در این زیرگروه سندرم نفروتیکی داشته‌اند که به وسیله گلوبولواسکلروز فوکال و سگمنتالی که توسط بیوپسی شناسایی نشده است، ایجاد شده است. به دلیل پاسخ‌دهی این بیماری به درمان در کودکان، بیماری با تغییر اندک باید از سایر علل سندرم نفروتیک در کسانی که به درمان پاسخ نمی‌دهند، افتراق داده

نهایت تمام قسمت‌های کورتکس گرفتار می‌شوند. در بررسی بافت‌شناسی، FSGS با ضایعاتی که در برخی از کلافه‌های یک گلوبول موجود بوده و در برخی دیگر وجود ندارد، مشخص می‌شود (به همین دلیل 'سگمنتال' نامیده می‌شود). لذا، درگیری در ابتدا هم فوکال و هم سگمنتال است (شکل ۷-۱۳). گلوبول‌های درگیر، افزایش ماتریکس مزانژریال، از بین رفتن مجاری مویرگی و رسوب توده‌های هیالین (هیالینوز) و قطرات چربی را نشان می‌دهند. در گلوبول‌های مبتلا در نمای میکروسکوپ ایمونوفلورسانس گیر افتادن غیراختصاصی ایمونوگلوبولین‌ها معمولاً IgM و کمپلمان در نواحی هیالینوز دیده می‌شود. در میکروسکوپ الکترونی، از دست رفتن استئاله‌های پایی پودوسیت‌ها، مثل بیماری با تغییر اندک دیده می‌شود.

به مرور زمان، پیشرفت بیماری به اسکروز کلی (گلوبال) گلوبول‌ها همراه با آتروفی مشخص توبولی و فیروز بافت بینابینی منجر می‌شود. این شکل پیشرفته بیماری را به سختی می‌توان از سایر اشکال بیماری گلوبولی مزمن (که در ادامه توضیح داده می‌شود)، افتراق داد.

یک نوع ریخت‌شناسی دیگر به اسم گلوبولوپاتی روی هم خوابیده^(۱) است که گزارش‌های فزاینده‌ای درباره آن وجود دارد. مشخصه آن کلاپس کلافه گلوبولی و هیپرپلازی پودوسیت‌ها می‌باشد. این بیماری تظاهر شدیدتر FSGS بوده و می‌تواند ایدیوپاتیک یا همراه با عفونت HIV، سمیت ناشی از دارو، و بعضی از آسیب‌های میکروواسکولار باشد. پیش‌آگهی این بیماری بسیار بد است.

سیر بالینی

در کودکان، این مهم است که FSGS را به عنوان علتی برای سندرم نفروتیک از بیماری با تغییر اندک افتراق داد، زیرا سیر بالینی این دو به طور قابل ملاحظه‌ای متفاوت است. شیوع هماچوری و افزایش فشارخون در افراد دچار FSGS بیشتر از آنهایی است که بیماری با تغییر اندک دارند؛ پروتئینوری همراه با FSGS، غیرانتخابی است؛ و در کل پاسخ به درمان با کورتیکواستروئیدها ضعیف می‌باشد. حداقل ۵۰٪ از بیماران دچار FSGS، طی ۱۰ سال از تشخیص بیماری دچار بیماری کلیه مرحله انتهایی می‌شوند. به طور معمول، وضعیت بزرگسالان بدتر از کودکان است.

(مثال: IgA نفروپاتی)

- به عنوان عدم تطابق با از دست رفتن نفرون‌ها (که قبلاً توضیح داده شد)
 - در اشکال ارثی یا مادرزادی. فرم‌های اتوزوم غالب با جهش‌هایی در پروتئین‌های سایتواسکتال و پدوسین - که هر دوی اینها برای یکپارچگی پودوسیت‌ها لازمند - همراه می‌باشند. به علاوه، به نظر می‌رسد توالی واریانتهی در ژن آپولیوپروتئین (APOL1) بر روی کروموزوم ۲۲، شدیداً با افزایش ریسک FSGS و نارسایی کلیه در افراد نژاد آفریقایی مرتبط باشد.
- FSGS اولیه تقریباً ۲۰٪ تا ۳۰٪ کل موارد سندرم نفروتیک را تشکیل می‌دهد. این مورد، به طور فزاینده‌ای علت شایع سندرم نفروتیک در بالغین است و نیز همچنان یکی از علل عمده در کودکان می‌باشد.

پاتوژنز

پاتوژنز FSGS اولیه ناشناخته است. برخی از محققین عقیده دارند FSGS و بیماری با تغییر اندک قسمت‌هایی از یک طیف بوده و بیماری با تغییر اندک ممکن است به FSGS تبدیل شود. سایرین اعتقاد دارند که از نظر بالینی و آسیب‌شناسی، این دو بیماری کاملاً متفاوتند. در هر حال، به نظر می‌رسد آسیب پودوسیت‌ها واقعه آغازین FSGS اولیه باشد. مثل بیماری با تغییر اندک، عوامل افزایش دهنده نفوذپذیری تولید شده توسط لنفوسیت‌ها را در این بیماری دخیل می‌دانند. رسوب توده‌های هیالین در گلوبول‌ها ناشی از گیرافتادن پروتئین‌ها و لیپیدهای پلاسما در کانون‌های آسیب می‌باشد که در نهایت دچار اسکروز می‌گردند. IgM و پروتئین‌های کمپلمان که معمولاً در این ضایعات دیده می‌شوند، ناشی از گیرافتادن غیراختصاصی آنها در گلوبول‌های آسیب دیده هستند. عود پروتئینوری و FSGS متعاقب آن در پیوند کلیه در بعضی از بیمارانی که FSGS داشته‌اند، گاهی طی ۲۴ ساعت از پیوند - این عقیده را حمایت می‌کند که در برخی موارد یک واسطه در گردش، سبب آسیب پودوسیتی می‌شود.

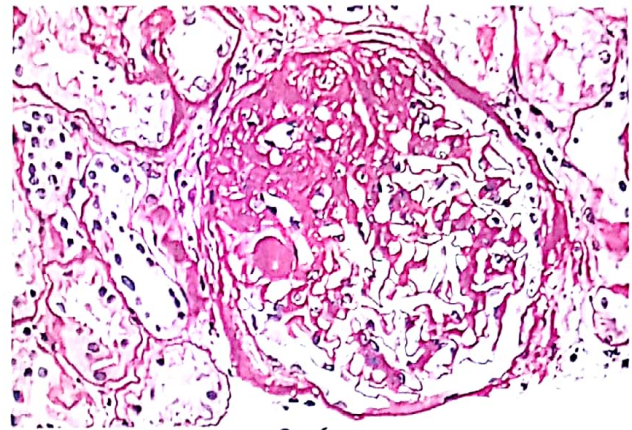
ریخت‌شناسی

در FSGS، بیماری در آغاز فقط برخی از گلوبول‌ها را درگیر می‌سازد (به همین دلیل 'فوکال' نامیده می‌شود)، و در مورد FSGS اولیه، ابتدا فقط گلوبول‌های مجاور مدولا (juxtamedullary) مبتلا می‌شوند. با پیشرفت بیماری، در

1- collapsing

محل^(۲) با آنتی‌ژن‌های اندوژن یا آنتی‌ژن‌های گلومرولی کاشته شده، القاء می‌گردد. یک آنتی‌ژن اندوژن پودوسیتی - رسپتور فسفولیپاز A₂ - آنتی‌ژنی است که در اکثر اوقات به وسیله اتوانتی‌بادی‌های عامل بیماری، شناسایی می‌گردد. مدل آزمایشگاهی نفروپاتی غشایی، نفريت Heymann می‌باشد که در حیوانات با ایمن‌سازی از طریق پروتئین‌های حاشیه مسواکی توپول‌های کلیوی که بر روی پودوسیت‌ها هم وجود دارند، القا می‌گردد. آنتی‌بادی‌های تولید شده با آنتی‌ژن موجود در دیواره مویرگی گلومرول‌ها واکنش می‌دهند و منجر به رسوبات گرانولار (تشکیل کمپلکس ایمنی درجا) و پروتئینوری در غیاب التهاب شدید می‌گردند.

جنبه گیج‌کننده بیماری این است که چگونه کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی بدون حضور سلول‌های التهابی باعث آسیب مویرگی می‌شوند؟ پاسخ محتمل به وسیله فعال‌سازی کمپلمان است که به صورت یکپارچه در ضایعات نفروپاتی غشایی حضور دارند. فرضیه بر این است که فعال‌شدن کمپلمان سبب تجمع و سوارشدن کمپلکس حمله غشایی C5b-C9 می‌شود، که مستقیماً سبب آسیب‌های سلول‌های مزانژریال و پودوسیت‌ها می‌گردد و باعث شروع وقایع مسبب از دست‌رفتن یکپارچگی فیلتر شکاف‌دار و بروز پروتئینوری می‌شود.



PAS

شکل ۷-۱۳. تصویر با بزرگنمایی بالای گلومرولواسکلروز فوکال و سگمنتال (رنگ آمیزی پریودیک اسید - شیف)، که به صورت توده‌ای از مجاری مویرگی مسدود شده دارای اسکار همراه با تجمعات ماده ماتریکسی که قسمتی از گلومرول را اشغال کرده‌اند، دیده می‌شود.

نفروپاتی غشایی^(۱) (Membranous Nephropathy)

نفروپاتی غشایی، یک بیماری با پیشرفتی آهسته است، و در سنین ۳۰-۶۰ سالگی شایع‌تر است. مشخصه آن از نظر ریخت‌شناسی، وجود رسوبات حاوی ایمونوگلوبولین زیر اپیتلیال در GBM می‌باشد. در مراحل ابتدایی بیماری، گلومرول‌ها در میکروسکوپ نوری ممکن است طبیعی باشند، ولی در مراحل پیشرفته‌تر افزایش ضخامت دیواره مویرگی به صورت منتشر دیده می‌شود.

در تقریباً ۸۵٪ از موارد، نفروپاتی غشایی به وسیله اتوانتی‌بادی‌هایی که با آنتی‌ژن‌های بیان شده توسط پودوسیت‌ها واکنش متقابل می‌دهند، ایجاد می‌گردد. سایر موارد (نفروپاتی غشایی ثانویه) ثانوی به سایر اختلالات روی می‌دهند، که عبارتند از:

- عفونت‌ها (هپاتیت B مزمن، سیفلیس، شیتوزومیازیس، مالاریا)
- تومورهای بدخیم، مخصوصاً کارسینوم ریه و کولون و ملانوم
- لوپوس اریتماتوی سیستمیک و سایر شرایط اتوایمیون
- برخورد با نمک‌های غیرارگانیک (طلا، جیوه)
- داروها (پنی‌سیلامین، کاپتوپریل، عوامل ضد التهاب غیراستروئیدی)

ریخت‌شناسی

از نظر بافت‌شناسی، نمای اصلی در نفروپاتی غشایی، افزایش ضخامت منتشر دیواره مویرگی است (شکل ۸A-۱۳). میکروسکوپ الکترونی نشان می‌دهد که این افزایش ضخامت تا حدی ناشی از رسوبات زیر اپیتلیال است که در برابر GBM جای گرفته و از یکدیگر به وسیله استتاله‌های نیزه‌ای و کوچک ماتریکس GBM (که در واکنش به رسوبات ایجاد می‌شوند) جدا می‌شوند (نمای spike and dome (شکل ۸B-۱۳). با پیشرفت بیماری، این نیزه‌ها، روی رسوبات را می‌پوشانند، و آنها را به داخل GBM می‌رانند. به علاوه، مانند سایر علل سندرم نفروتیک، پودوسیت‌ها استتاله‌های پایی را از دست می‌دهند. در مراحل بعدی بیماری، رسوبات ورودی درهم شکسته شده و از بین می‌روند، که سبب ایجاد حفره‌هایی در GBM می‌شوند. ادامه رسوب ماتریکس غشاء پایه منجر به

پاتوژنز

نفروپاتی غشایی نوعی گلومرولونفریت مزمن کمپلکس ایمنی است که به وسیله آنتی‌بادی‌های واکنش‌دهنده در

1- Membranous nephropathy

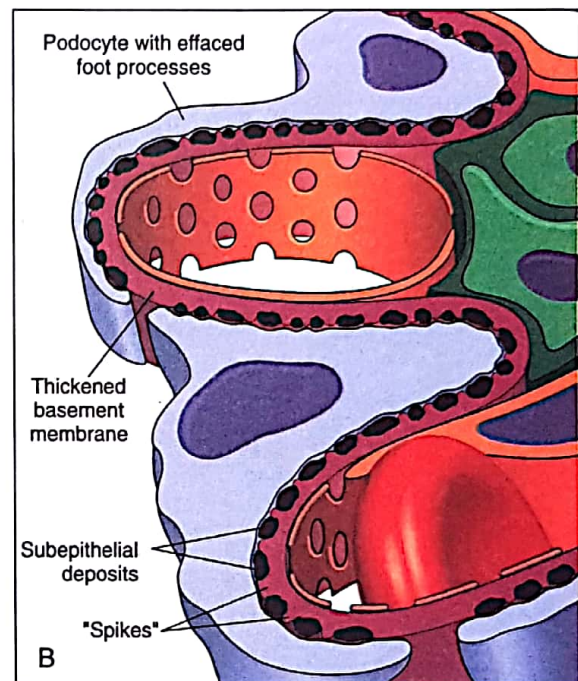
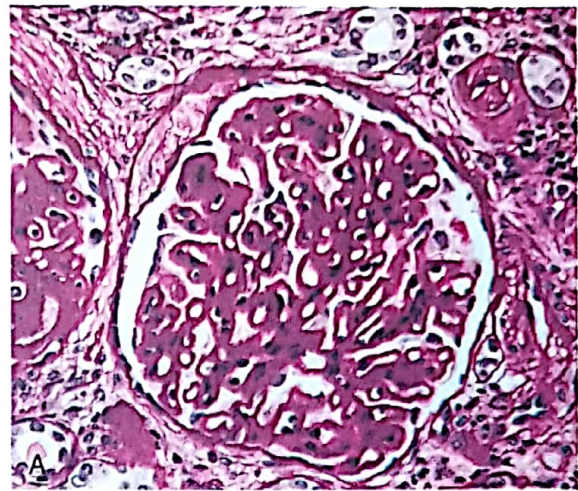
2- in situ

سیر بالینی

اکثر موارد نفروپاتی غشایی، به صورت سندرم نفروتیک کامل، معمولاً بدون بیماری قبلی ایجاد می‌شوند؛ سایر افراد، ممکن است درجات خفیف‌تری از پروتئینوری را داشته باشند. برخلاف بیماری با تغییر اندک، پروتئینوری غیرانتخابی است و در ادرار به همراه مولکول‌های آلبومین کوچکت‌ر، گلوبولین هم دفع می‌شود و معمولاً به درمان با کورتیکواستروئید پاسخ نمی‌دهد. لازم است علل ثانویه نفروپاتی غشایی رد شوند. نفروپاتی غشایی دوره بسیار متغیر و اغلب تدریجی دارد. در کل، اگرچه پروتئینوری در بیش از ۶۰٪ بیماران مبتلا به نفروپاتی غشایی تداوم می‌یابد، ولی فقط ۴۰٪ بیماران دچار بیماری شدیدی می‌شوند که در عرض ۲۰-۳ سال به نارسایی کلیوی منجر می‌شود. در حدود ۳۰-۱۰٪ موارد نیز سیر خوش‌خیم‌تری دارند که با بهبود نسبی یا کامل پروتئینوری همراه است.

گلوبولونفریت ممبرانو پرولیفراتیو و بیماری رسوب متراکم (Dense Deposit Disease)

مشخصه بافت‌شناسی گلوبولونفریت ممبرانو پرولیفراتیو (MPGN) تغییر در GBM و مزانژیوم و تکثیر سلول‌های گلوبرولی است. این بیماری علت ۵-۱۰٪ از موارد سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک در کودکان و بالغین است. برخی از بیماران فقط با هماچوری و پروتئینوری غیرنفروتیک تظاهر می‌کنند و برخی دیگر نمای نفروتیک - نفریتیک را ارائه می‌دهند. دو نوع عمده MPGN (I و II) به صورت سنتی براساس یافته‌های مختلف فراساختاری، ایمونوفلورسانس، و آسیب‌شناختی شناخته شده‌اند، اما اکنون مشخص شده است که این دو ماهیتی مجزا دارند، که MPGN تیپ I و بیماری رسوب متراکم (که قبلاً MPGN تیپ II خوانده می‌شد) نامیده می‌شوند. از این دو نوع بیماری، MPGN تیپ I شیوع بیشتری دارد (تقریباً ۸۰٪ از موارد).



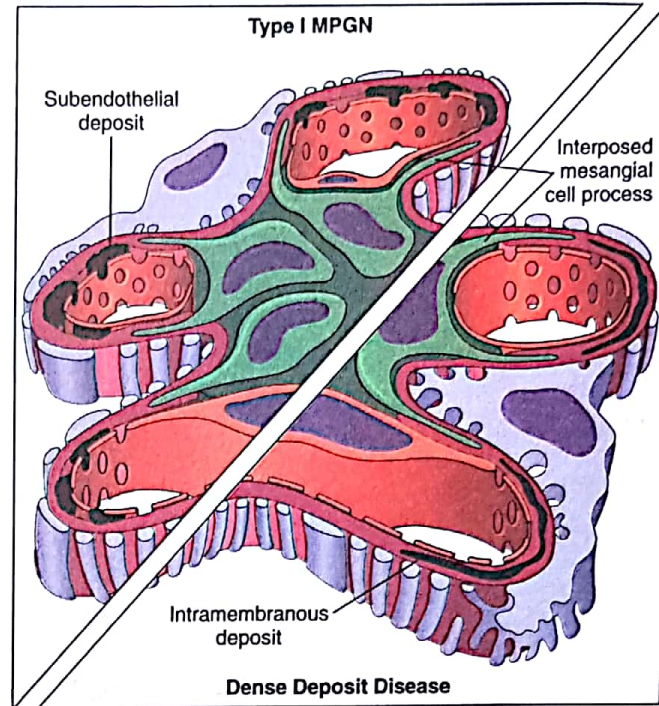
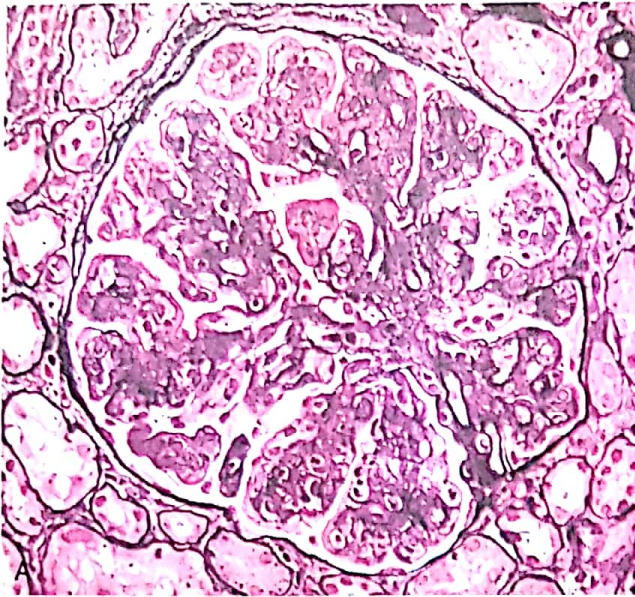
شکل ۸-۱۳. A، افزایش ضخامت منتشر غشاء پایه گلوبرول (رنگ آمیزی پریودیک اسید - شیف). B، تصویر شماتیک رسوبات زیر اپیتلیال، از بین رفتن استاله‌های پای و حضور نیزه‌مانند غشا پایه بین رسوبات ایمنی.

پاتوژنز

سازوکارهای بیماری‌زایی مختلفی در ایجاد MPGN و بیماری رسوب متراکم دخیل می‌باشند.

- برخی موارد MPGN نوع I ممکن است در اثر کمپلکس ایمنی در گردش ایجاد شوند، که مشابه ناخوشی سرم مزمن بوده، یا ممکن است در اثر آنتی‌ژن کاشته شده به همراه تشکیل بعدی کمپلکس ایمنی درجا ایجاد شوند. در هر حالت، آنتی‌ژن ایجاد کننده مشخص نمی‌باشد. MPGN نوع I همچنین در آنتی‌ژن‌های همپاتیت B و C، لوپوس اریتماتوی سیستمیک، شانت‌های عفونی شده

ضخامت پیش‌رونده غشای پایه می‌شود. با پیشرفت بیشتر، گلوبرول‌ها اسکروزه می‌شوند. در بررسی با میکروسکوپ ایمونوفلورسانس رسوبات گرانولار ایمونوگلوبولین‌ها و کمپلمان به طور مشخص در روی GBM دیده می‌شوند (شکل ۴A-۱۳ را ببینید).



B

شکل ۹-۱۳. A، گلودونفریت ممبرانو پرولیفراتیو (MPGN)، نشانگر پرولیفراسیون سلول مزانژیال، افزایش ضخامت غشاء پایه، ارتشاح لکوسیتی و تشدید ساختار لوبولی می باشد. B، نمای شماتیک طرح های دو نوع MPGN. در نوع I رسوب زیر اندوتلیال است. در نوع II هم اکثون بیماری رسوبات متراکم خوانده می شود. رسوبات متراکم داخل غشایی ویژه دیده می شود. در هر دو نوع، قرارگیری بینابینی مزانژیال، نمای غشاء پایه شکافدار را در میکروسکوپ نوری ایجاد می کند.

ریخت شناسی

در میکروسکوپ نوری، MPGN تیپ I و خیلی از موارد بیماری رسوب متراکم مشابه هستند. گلودرول ها بزرگ بوده و یک نمای لوبولی مشخص دارند، و تکثیر سلول های مزانژیال و اندوتلیال به همراه لکوسیت های ارتشاح یافته را نشان می دهند (شکل ۹A-۱۳). GBM ضخیم شده، و دیواره مویرگ های گلودرولی معمولاً حاشیه دو جداره داشته و نمای «ریل راه آهن»^(۱) دارند، این حالت خصوصاً در استفاده از رنگ آمیزی پریودیک اسید شیف (PAS) یا نقره مشخص تر است. این «شکافته شدن» GBM به علت گسترش استطاله های سلول های مزانژیال و سلول های التهابی به درون لوپ های مویرگی محیطی و رسوب ماتریکس مزانژیال است (شکل ۹B-۱۳).

نوع I MPGN با رسوبات الکترون - متراکم زیر اندوتلیوم مشخص می شود (شکل ۹B-۱۳). در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس، رسوب نامنظم گرانولار C3

دهلیزی بطنی، و عفونت های خارج کلیوی که همراه آنتی ژنمی دایمی یا دوره ای است، دیده می شود.

● بیماری زایی بیماری رسوب متراکم کمتر مشخص است. اختلال اساسی در بیماری رسوب متراکم فعال شدن بیش از حد کمپلمان است. بعضی بیماران اتوآنتی بادی بر ضد C3 convertase (تبدیل کننده C3) دارند که فاکتور C3 نفریتیک نامیده می شود و باعث پایدار شدن آنزیم و تجزیه کنترل نشده C3 و فعال شدن مسیر فرعی کمپلمان می گردد. جهش در ژن کدکننده فاکتور H (پروتئین تنظیمی کمپلمان) یا آنتی بادی هایی بر علیه فاکتور H در بعضی بیماران شرح داده شده است. این ناهنجاری ها منجر به فعال سازی بیش از حد کمپلمان می شوند. هیپوکمپلمانی، که در بیماری رسوب متراکم شدیدتر است، تا حدی در اثر مصرف بالای C3 و تا حدودی به علت کاهش تولید C3 در کبد رخ می دهد. هنوز مشخص نیست که اختلال کمپلمانی چگونه سبب تغییرات گلودرولی می شود.

استطاله‌های پای گلومرولی در غیاب رسوب آنتی‌بادی تظاهر می‌نماید. سازوکار بیماری‌زایی آن ناشناخته است. این بیماری به خوبی به درمان با استروئید پاسخ می‌دهد.

● FSGS می‌تواند به صورت اولیه (آسیب پودوسیت‌ها با مکانیسم ناشناخته) یا ثانویه (به عنوان نمونه، به عنوان پیامدی از گلومرولونفریت قبلی، افزایش فشارخون یا عفونت مثلاً همراه با HIV) روی دهد. در گلومرول‌ها، از بین رفتن فوکل و سگمنتال لومینای مویرگ، و از دست رفتن استطاله‌های پای دیده می‌شود. این بیماری اغلب به درمان مقاوم بوده و ممکن است به سمت بیماری مرحله انتهای کلیوی^(۲) پیشرفت نماید.

● نفروپاتی غشایی به دلیل پاسخ خودایمنی، اغلب بر علیه گیرنده A2 فسفولیپاز بر روی پودوسیت‌ها، ایجاد می‌شود و با رسوبات گرانولار آنتی‌بادی در زیر اپیتلیال همراه با ضخیم شدن GBM و از دست دادن استطاله‌های پای بدون التهاب یا با التهاب ناچیز مشخص می‌گردد. این بیماری اغلب به درمان با استروئید مقاوم است.

● هم اکنون مشخص شده که MPGN و بیماری رسوب متراکم ماهیتی مجزا دارند. MPGN، در اثر رسوب کمپلکس ایمنی ایجاد می‌شود، بیماری رسوب متراکم، پیامدی از برهم خوردن تنظیم کمپلمان است. هر دوی اینها ممکن است با تظاهرات نفروتیک و/یا نفروتیک دیده شوند.

سندرم نفروتیک

سندرم نفروتیک یک مجموعه بالینی، معمولاً با شروع حاد است، که مشخصات آن عبارتند از: (۱) همآچوری با گویچه‌های سرخ دیس مورفیک و وجود قالب گویچه سرخ در ادرار، (۲) درجات متغیری از لیگوری و ازوتمی و (۳) افزایش فشارخون.

اگرچه پروتئینوری و حتی خیز نیز ممکن است دیده شود ولی معمولاً به قدری شدید نیستند که در سندرم نفروتیک رؤیت می‌گردد. وجه مشترک ضایعات ایجادکننده سندرم نفروتیک تکثیر سلول‌ها در گلومرول، اغلب به همراه ارتشاح التهابی لکوسیتی می‌باشد. این واکنش التهابی به شدت سبب آسیب دیواره مویرگی می‌شود، و اجازه می‌دهد خون وارد ادرار گردد و تغییرات همودینامیکی را القاء کرده که منجر به کاهش GFR می‌گردد. کاهش GFR از نظر بالینی با لیگوری، احتباس مایعات و ازوتمی مشخص می‌شود. افزایش فشارخون احتمالاً ناشی از احتباس مایعات و افزایش ترشح رنین از کلیه ایسکمیک است.

دیده می‌شود و IgG و اجزاء اولیه کمپلمان (C4 و C1q) نیز اغلب موجود هستند، که مطرح‌کننده بیماری‌زایی کمپلکس ایمنی می‌باشند.

برعکس، در موردی که به درستی بیماری رسوب متراکم خوانده می‌شود، لامینا دنسا و فضای زیر اندوتلیوم GBM به یک ساختار غیرمنظم، و شبیه روبان با ساختمان الکترونی بسیار متراکم تبدیل می‌شوند، که در اثر رسوب موادی با ترکیبات ناشناخته ایجاد می‌گردد. C3 به صورت کانون‌های نامنظم و خطی سگمنتال در غشاهای پایه و مزانژیوم حضور دارد. IgG و اجزاء اولیه مسیر کلاسیک کمپلمان (C4 و C1q) معمولاً وجود ندارند.

سیر بالینی

شکل اصلی تظاهر بالینی (در تقریباً ۵۰٪ از موارد)، سندرم نفروتیک است. ولی MPGN یا بیماری رسوب متراکم می‌تواند به صورت سندرم نفروتیک حاد یا به صورت پروتئینوری خفیف نیز دیده شود. پیش‌آگهی MPGN تیپ ۱ در کل وخیم است. در یک مطالعه، در هیچ کدام از ۶۰ بیماری که بین ۲۰-۱ سال پیگیری شدند بیماری به طور کامل فروکش نکرد. ۴۰٪ بیماران دچار نارسایی مرحله آخر^(۱) کلیوی شدند، و در ۳۰٪ موارد، درجات متفاوت نارسایی کلیوی دیده شد، و در ۳۰٪ باقیمانده سندرم نفروتیک پایدار بدون نارسایی کلیوی رخ داد. بیماری رسوب متراکم حتی پیش‌آگهی بدتری دارد و در کسانی که پیوند کلیه شده‌اند، تمایل دارد که با شیوع بیشتری عود کند. MPGN تیپ I ممکن است همراه با سایر اختلالات مثل لوپوس اریتماتوی سیستمیک، هپاتیت B و C، بیماری مزمن کبدی و عفونت باکتریایی مزمن نیز دیده شود (MPGN ثانویه). در حقیقت، این عقیده وجود دارد که بسیاری از موارد ایدیوپاتیک در اثر هپاتیت C و کرایوگلوبولینمی مرتبط با آن، ایجاد می‌شود.

خلاصه

سندرم نفروتیک

- سندرم نفروتیک با پروتئینوری، که منجر به هیپوآلبومینمی و خیز می‌گردد، مشخص می‌شود.
- آسیب پودوسیت‌ها مکانیسم زمینه‌ای پروتئینوری می‌باشد و می‌تواند ناشی از مکانیسم‌های غیرایمنی (مثلاً در بیماری با تغییر اندک و FSGS) یا ایمنی (مثلاً در نفروپاتی غشایی) باشد.
- بیماری با تغییر اندک شایع‌ترین علت سندرم نفروتیک در کودکان است، و با پروتئینوری و از دست رفتن

1- end-stage

2- end-stage

ریخت شناسی

در زیر میکروسکوپ نوری، مشخص ترین تغییر مشاهده شده در GN بعد از عفونت، افزایش تعداد سلول ها در کلافه های گلودرولی است، که تقریباً تمامی گلودرول ها را شامل می شود و از این روی است که آن را «منتشر» می نامند (شکل A ۱۰-۱۳). افزایش سلول ها هم توسط تزاید و هم تورم سلول های اندوتلیال و مزانژیال و نیز در اثر ارتشاح نوتروفیلی و منوسیتی ایجاد می شود. گاهی نکروز دیواره مویرگی اتفاق می افتد. در تعداد کمی از موارد هلال (crescent) (بعداً توضیح داده می شود) داخل فضای ادراری مشاهده می شود که در پاسخ به آسیب التهابی شدید تشکیل شده است. در میکروسکوپ الکترونی کمپلکس های ایمنی رسوب کرده، به صورت زیر اندوتلیال، داخل غشایی، و یا اکثر اوقات به صورت «کوهان» زیر اپیتلیال دیده می شوند که در مقابل GBM تجمع یافته اند (شکل B ۱۰-۱۳). گاهی رسوبات مزانژیال وجود دارند. مطالعات ایمونوفلورسانس نشان دهنده رسوبات گرانولار IgG و کمپلمان داخل دیواره مویرگ ها و بعضی نواحی مزانژیوم می باشند که همان رسوبات دیده شده در میکروسکوپ الکترونی هستند. این رسوبات معمولاً در عرض ۲ ماه پاک می شوند.

سیر بالینی

شروع بیماری کلیوی حاد است، و با ضعف، تب مختصر، حالت تهوع و سندرم نفریتیک آغاز می شود. در موارد معمول، الیگوری، ازوتمی و فشارخون بالای خفیف تا متوسط دیده می شود. مشخصاً هماجوری واضح است، و ادرار به جای قرمز روشن، قهوه ای کدر می شود. درجاتی از پروتئینوری، نمای دائمی بیماری است و همان طور که قبلاً توضیح داده شد گاهی ممکن است به قدری شدید شود که سندرم نفروتیک ایجاد گردد. سطح کمپلمان سرم در طی دوره فعال بیماری پایین است و تیترا آنتی بادی آنتی استرپتولیزین O سرم در موارد عفونت بعد از استرپتوکوک بالا می رود.

در موارد همه گیری، بهبودی در اکثر کودکان رخ می دهد. برخی از بچه ها دچار GN سریعاً پیش رونده ناشی از آسیب شدید همراه با تشکیل هلال می گردند و یا دچار بیماری مزمن کلیوی ناشی از ایجاد اسکار ثانویه می شوند. پیش آگهی در موارد تک گیر کمتر مشخص است. در بالغین، بر مبنای شدت یافته های بالینی و بافتی ۵۰-۱۵٪ افراد درگیر، در طی چند سال و یا یک تا دو دهه دچار بیماری کلیوی مرحله انتهایی می شوند. برعکس، در موارد تک گیر GN حاد بعد از عفونت در کودکان، شیوع ازمان بسیار کمتر می باشد.

سندرم نفریتیک حاد می تواند در اختلالات سیستمیک مثل لوپوس اریتماتوی سیستمیک، دیده شود یا می تواند ثانویه به بیماری گلودرولی اولیه ایجاد گردد. نمونه بارز حالت اخیر گلودرولونفریت حاد بعد از عفونت می باشد.

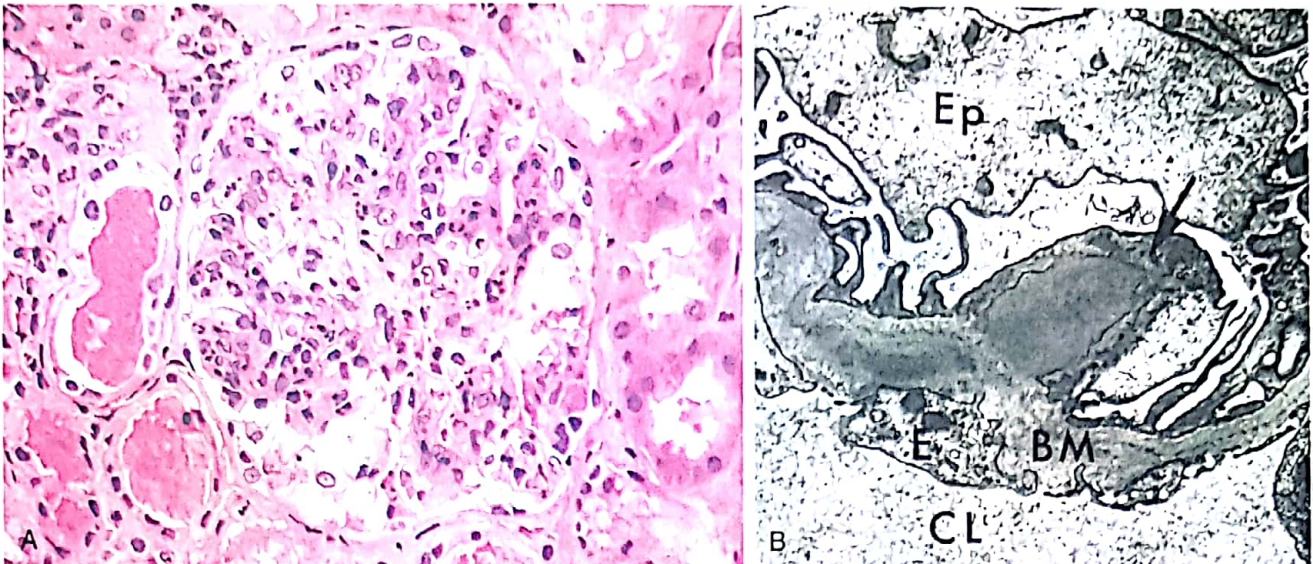
گلودرولونفریت حاد بعد از عفونت (بعد از استرپتوکوک)

GN حاد بعد از عفونت، یکی از انواع شایع اختلالات گلودرولی است که توسط رسوب گلودرولی کمپلکس های ایمنی ایجاد شده و منجر به تکثیر و آسیب به سلول های گلودرولی و ارتشاح لکوسیت ها به خصوص نوتروفیل ها می گردد. آنتی ژن آغازین آن می تواند خارجی یا داخلی باشد. سرده الگوی خارجی در GN بعد از استرپتوکوک دیده می شود. عفونت با ارگانیسم هایی غیر از استرپتوکوک نیز می تواند سبب GN بعد از عفونت گردد. این ارگانیسم ها شامل برخی از عفونت های پنوموکوکی و استافیلوکوکی و تعدادی از عفونت های ویروسی مثل اوریون، سرخک، آبله مرغان و هپاتیت های B و C می باشند. آنتی ژن های داخلی (مثلاً در لوپوس اریتماتوی سیستمیک) می توانند GN تکثیری ایجاد نمایند ولی به صورت شایع تر منجر به نفروپاتی غشایی می گردند (مطالب قبل را ببینید) که فاقد انفلتراسیون نوتروفیلی مشخصه GN بعد از عفونت هستند.

شکل کلاسیک GN بعد از استرپتوکوکی، در یک کودک، حدود ۴-۱ هفته بعد از بهبودی بیمار از عفونت استرپتوکوکی گروه A ایجاد می شود. فقط برخی از انواع «نفریتوزن» استرپتوکوک بتا همولیتیک، بیماری گلودرولی ایجاد می کنند. در اغلب موارد عفونت اولیه محدود به حلق یا پوست است.

پاتوژنز

GN بعد از استرپتوکوکی، یک بیماری کمپلکس ایمنی است که در آن آسیب بافتی، مقدماً در اثر فعال شدن کمپلمان از طریق مسیر کلاسیک ایجاد می شود. علائم مشخصه بیماری کمپلکس ایمنی از جمله هیپوکمپلمانمی و رسوب گرانولار IgG و کمپلمان در GBM، دیده می شوند. آنتی ژن های دخیل احتمالاً پروتئین های استرپتوکوکی می باشند. آنتی ژن های ویژه ای در پاتوژنز دخیلند که شامل: اگزوتوکسین B استرپتوکوکی (SpeB) و GAPDH استرپتوکوکی می باشند. هر دوی اینها مسیر جایگزین کمپلمان را فعال کرده و برای پروتئین های گلودرولی و پلاسمین میل ترکیبی دارند. مشخص نیست که آیا کمپلکس های در گردش اشکال غالب می باشند، یا آنهایی که در محل ایجاد می شوند (مورد اخیر ناشی از اتصال آنتی بادی با آنتی ژن های باکتریایی "کاشته شده" در GBM می باشند).



شکل ۱۰-۱۳. GN بعد از عفونت استرپتوکوکی. A، افزایش سلول‌های گلومرولی، بواسطهٔ لکوسیت‌های داخل مویرگی و تزايد سلول‌های گلومرولی درون‌زاد ایجاد می‌شود. قالب‌های گویچه سرخ داخل لوله را مشاهده کنید. B، «کوهان» زیر اپی‌تلیال با تراکم بالای الکترونی (پیکان) و رسوبات داخل غشایی. BM، غشاء پایه؛ CL، مجرای مویرگی؛ E، سلول اندوتلیال؛ Ep، سلول اپی‌تلیال احشایی (پودوسیت).

نفروپاتی IgA

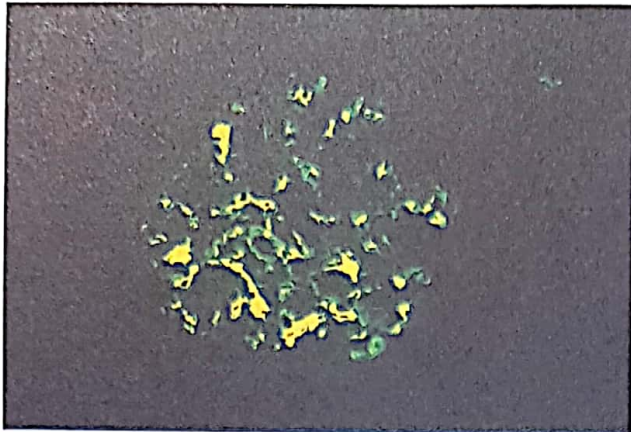
این وضعیت، معمولاً کودکان و بزرگسالان جوان را درگیر می‌سازد و به صورت اپی‌زودی از هماچوری آشکار شروع می‌گردد که طی ۱ یا ۲ روز از عفونت غیراختصاصی دستگاه تنفسی فوقانی روی می‌دهد. به طور معمول، هماچوری برای چندین روز باقی می‌ماند و سپس فروکش می‌کند، تا اینکه هر چند ماه دوباره عود کند. ممکن است با درد موضعی همراه باشد. نفروپاتی IgA، یکی از شایع‌ترین علل هماچوری آشکار یا میکروسکوپی راجعه است و شایع‌ترین بیماری گلومرولی است که توسط بیوپسی کلیه، در دنیا آشکار می‌گردد.

نشانهٔ ویژهٔ این بیماری، رسوب IgA در مزانژیوم است. بعضی از عوامل، نفروپاتی IgA را به عنوان واریانی از پورپورای هَنوخ - شوئن‌لاین - که همچنین با رسوب IgA در مزانژیوم مشخص می‌گردد - در نظر می‌گیرند. برخلاف نفروپاتی IgA، که یک اختلال منحصر به کلیه است - پورپورای هَنوخ شوئن‌لاین یک سندرم سیستمیک است که پوست (راش پورپوریک)، دستگاه گوارش (درد شکم)، مفاصل (آرتریت)، و کلیه‌ها را درگیر می‌سازد.

پاتوژنز

شواهد دلالت بر این دارند که نفروپاتی IgA با اختلال تولید و پاک‌شدن IgA، همچنین آنتی‌بادی‌هایی بر علیه IgA که به طور غیرطبیعی گلیکوزیله شده‌اند، همراه است. IgA، که

ایمونوگلوبولین اصلی در ترشحات مخاطی است، در ۵۰٪ بیماران مبتلا به نفروپاتی IgA به دلیل افزایش تولید زیرگروه IgA₁ توسط پلاسماسل‌ها در مغز استخوان، افزایش یافته است. به علاوه، در برخی موارد کمپلکس‌های ایمنی در گردش حاوی IgA، نیز دیده می‌شوند. به دلیل بروز خانوادگی و ایجاد بیماری در خواهر و برادران با HLA یکسان، و به دلیل افزایش شیوع برخی از انواع HLA و ژنوتیپ‌های کمپلمانی در برخی جمعیت‌ها، به نظر می‌رسد بیماری تحت تأثیر عوامل ژنتیکی باشد. برخی مطالعات نشان‌دهنده گلیکوزیلاسیون غیرعادی ایمونوگلوبولین IgA₁ بوده، که سبب کاهش پاک‌شدن پلاسمایی IgA شده، و به رسوب در مزانژیوم کمک می‌کند. این IgA₁ غیرطبیعی، ممکن است آنتی‌بادی‌های IgG علیه گلیکان اختصاصی را نیز برانگیزد. رسوب واضح مزانژیال IgA از گیرافتادن کمپلکس ایمنی IgA نشأت می‌گیرد، و فقدان C1q و C4 در گلومرول‌ها معرف فعال‌شدن مسیر فرعی کمپلمان است. جمیع این موارد بیانگر این است که در افرادی که از نظر ژنتیکی مستعدند، تماس ریوی یا گوارشی با آنتی‌ژن‌های میکروبی یا سایر آنتی‌ژن‌ها (مثلاً: ویروس‌ها، باکتری‌ها، پروتئین‌های غذایی) ممکن است سبب افزایش ساخت IgA - که بعضی از آنها به طور غیرطبیعی گلیکوزیله شده‌اند - و رسوب IgA و کمپلکس‌های ایمنی حاوی IgA در مزانژیوم گردد، جایی که مسیر فرعی کمپلمان را فعال کرده و آسیب



شکل ۱۱-۱۳. نفروپاتی IgA. ایمونوفلورسانس مشخصه رسوب IgA مخصوصاً در نواحی مزانژیال است. IgA، ایمونوگلوبولین A.

بینابینی وجود دارد.

نفريت ارثي

نفريت ارثي به دسته‌ای از بیماری‌های ارثی گلوبومرولی گفته می‌شود که به علت جهش در ژن‌هایی که پروتئین‌های GBM را کدگذاری می‌کنند، ایجاد می‌شود. شناخته شده‌ترین مورد آن سندرم آلپورت^(۱) است، که در آن نفريت همراه با کرى عصبی و اختلالات متنوع چشمی است. این اختلالات شامل دررفتگی عدسی چشم، کاتاراکت خلفی و دیستروفی قرنیه است.

پانوزنز

GBM به میزان زیادی از کلاژن نوع IV (هتروتیریمی از $\alpha 3$ و $\alpha 4$ و $\alpha 5$ کلاژن نوع IV) تشکیل شده است. این شکل کلاژن نوع IV جهت عملکرد طبیعی عدسی، حلزون گوش و گلوبومرول ضروری است. جهش در یکی از زنجیره‌های α منجر به نقص تجمع هتروتیریم و متعاقباً ایجاد تظاهرات سندرم آلپورت می‌گردد.

ریخت‌شناسی

در بررسی بافت‌شناسی، گلوبومرول‌ها تا اواخر سیر بیماری که اسکروز ثانویه اتفاق می‌افتد، تغییرات قابل توجهی نشان نمی‌دهند. در بعضی کلیه‌ها، سلول‌های بینابینی شکل کف‌آلود یافته، که ناشی از تجمع چربی خنثی و موکوپلی‌ساکارید است (سلول‌های کف‌آلود)^(۲) و این امر در

گلوبومرولی را آغاز می‌کنند. بروز بیشتر نفروپاتی IgA در بیماران مبتلا به سلیاک که دارای نقص مخاطی روده هستند، و در بیماران کبدی که نقص پاکسازی کبدی صفراوی کمپلکس‌های IgA در آنها دیده می‌شود (نفروپاتی IgA ثانویه) به نفع این نظریه است.

ریخت‌شناسی

از نظر بافت‌شناسی، ضایعات در نفروپاتی IgA به طور قابل توجهی متغیرند. گلوبومرول‌ها، ممکن است طبیعی باشند یا پهن‌شدگی مزانژیال و التهاب سگمنتال محدود به بعضی از گلوبومرول‌ها (GN پرولیفراتیو فوکال)، تکثیر منتشر مزانژیال (GN مزانژیوپرولیفراتیو)؛ یا (به ندرت) GN هلالی آشکاری را نشان دهند. تصویر ایمونوفلوروسنت اختصاصی، رسوب مزانژیال IgA، اغلب به همراه C3 و پروپدین و میزان کمتری از IgG یا IgM است (شکل ۱۱-۱۳). اجزاء اولیه مسیر کلاسیک کمپلمان معمولاً وجود ندارند. میکروسکوپ الکترونی، وجود رسوبات الکترونی متراکم در مزانژیوم را ثابت می‌کند. در تعداد اندکی از موارد، معمولاً آنهایی که تکثیر موضعی دارند، رسوبات ممکن است به منطقه زیر اندوتلیوم از دیواره مویرگی مجاور گسترش یابند. یافته‌های بیوپسی ممکن است در پیشگویی اینکه آیا پیشرفت بیماری یا پاسخ به مداخله محتمل است یا نه، کمک‌کننده باشند.

سیر بالینی

بیماری، کودکان و بالغین کم‌سن را مبتلا می‌کند. بیش از نیمی از بیماران مبتلا به نفروپاتی IgA هم‌اچوری ماکروسکوپی دارند که بعد از عفونت تنفسی، و به میزان کمتری عفونت گوارشی و ادراری تظاهر می‌کند. در ۳۰-۴۰٪ موارد فقط هم‌اچوری میکروسکوپی دیده می‌شود، که با یا بدون پروتئینوری است، و در ۵-۱۰٪ موارد، سندرم نفريتیک حاد نمادین وجود دارد. هم‌اچوری معمولاً چند روز تداوم داشته و سپس فروکش می‌کند تا بعد از چند ماه عود نماید. سیر بعدی به شدت متغیر است. بسیاری از بیماران عملکرد طبیعی کلیوی را در چندین دهه حفظ می‌کنند. پیشرفت آهسته به سمت نارسایی مزمن کلیوی در ۵۰-۲۵٪ از موارد در دوره‌ای ۲۰ ساله دیده می‌شود. یافته‌های بیوپسی کلیه می‌تواند در شناسایی آنهایی که پیش‌آگهی بدی دارند، کمک‌کننده باشند، که در این موارد تکثیر منتشر مزانژیال، اسکروز سگمنتال، تکثیر endocapillary یا فیبروز توبولی -

در بالغین بدتر می‌باشد.

- نفروپاتی IgA، با رسوب کمپلکس‌های ایمنی حاوی IgA در مزانشیوم مشخص شده و شایع‌ترین علت سندرم نفریتیک در سراسر جهان می‌باشد. این بیماری همچنین علت شایع هماچوری راجعه بوده و بیشتر کودکان و بالغین جوان را مبتلا کرده و سیر متغیری دارد.
- نفریت ارثی (سندرم آلپورت) به دلیل جهش در ژن‌های کدکننده کلاژن GBM ایجاد می‌شود و با هماچوری و پروتئینوری با پیشرفت آهسته و افت عملکرد کلیه تظاهر می‌یابد. گلودرول‌ها در میکروسکوپ نوری تا اواخر سیر بیماری، طبیعی به نظر می‌رسند.

گلودرولونفریت سریعاً پیشرونده^(۲)

گلودرولونفریت سریعاً پیشرونده (RPGN) یک سندرم بالینی است و شکل اتیولوژیک خاصی از گلودرولونفریت نیست. مشخصه آن کاهش پیشرونده عملکرد کلیوی، یافته‌های آزمایشگاهی تیپیک سندرم نفریتیک و اغلب الیگوری شدید می‌باشد. در صورت عدم درمان، به دلیل نارسایی کلیوی در طول دوره‌ای از هفته‌ها تا ماه‌ها منجر به مرگ می‌شود. یافته بافت‌شناسی ویژه همراه با RPGN، حضور هلال‌هاست (GN هلالی).

پانوزنز

GN هلالی در اثر بیماری‌های گوناگونی ایجاد می‌شود، که برخی محدود به کلیه بوده و برخی سیستمیک می‌باشند. اگرچه هیچ ساز و کار منفردی قادر به توضیح تمام موارد نیست، معه‌ذا شکی نداریم که در اغلب موارد آسیب گلودرولی از طریق ایمونولوژیک ایجاد می‌شود. بیماری‌هایی که سبب GN هلالی می‌شوند، ممکن است با یک اختلال شناخته شده همراه باشند یا ممکن است ایدیوپاتیک باشند. وقتی علت قابل شناسایی باشد، تقریباً ۱۲٪ از بیماران، GN هلالی با واسطه آنتی‌بادی علیه GBM را با یا بدون درگیری ریوی دارند؛ ۴۴٪ GN ناشی از کمپلکس ایمنی به همراه هلال‌ها دارند؛ و ۴۴٪ باقی مانده GN هلالی کم‌ایمنی (pauci immune) دارند. تمامی اینها آسیب شدید گلودرولی دارند.

واکنش به پروتئینوری قابل توجه روی می‌دهد. با پیشرفت، افزایش گلودرولواسکلروز، اسکلروز عروقی، آتروفی توبولی و فیبروز بافت بینابینی، تغییرات معمول می‌باشند. در زیر میکروسکوپ الکترونی، غشاء پایه در مرحله اولیه بیماری، نازک و تحلیل رفته می‌شود. در اواخر سیر بیماری، در GBM نواحی نامنظم افزایش ضخامت و تحلیل رفتن همراه با تیغه تیغه شدن و لایه‌ای شدن لامینا دنسا ایجاد شده و ظاهری شبیه «سبد حصیری بافتنی»^(۱) دیده می‌شود.

سیر بالینی

توارث بیماری هتروژن است، ولی توارث وابسته به X که در نتیجه جهش ژن کدکننده $\alpha 5$ کلاژن نوع IV ایجاد می‌گردد، شایع‌ترین نوع وراثت آن می‌باشد. بیماری در مردان شایع‌تر و شدیدتر از خانم‌ها است و احتمال بروز نارسایی کلیوی نیز بیشتر است. به ندرت، توارث اتوزوم مغلوب یا غالب به دلیل نقایص ژن‌های کدکننده $\alpha 3$ و $\alpha 4$ کلاژن نوع IV دیده می‌شود. تظاهر بیماری در سنین ۵ تا ۲۰ سالگی است که همراه هماچوری واضح یا میکروسکوپی و پروتئینوری بوده، و نارسایی آشکار کلیوی، بین ۲۰-۵۰ سالگی رخ می‌دهد.

زنان حامل سندرم آلپورت وابسته به X یا حاملین اشکال اتوزوم بیماری (از هر دو جنس) معمولاً با هماچوری دائمی تظاهر می‌کنند که اکثراً بدون علامت بوده و با دوره بالینی خوش‌خیمی همراه می‌باشند. در این بیماران، نمونه‌های بیوپسی تنها نازک شدن GBM را نشان می‌دهند.

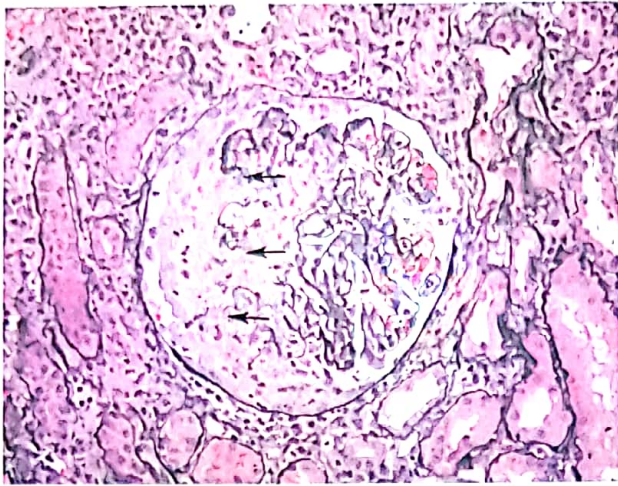
خلاصه

سندرم نفریتیک

- سندرم نفریتیک با هماچوری، الیگوری همراه با ازوتمی، پروتئینوری و افزایش فشارخون مشخص می‌شود.
- شایع‌ترین علت آسیب گلودرولی با واسطه ایمنی می‌باشد. ضایعات با تغییرات تکثیری و ارتشاح لکوسیت‌ها مشخص می‌شوند.
- گلودرولونفریت حاد بعد از عفونت به صورت نمادین بعد از عفونت استرپتوکوکی در کودکان و بالغین جوان اتفاق می‌افتد ولی ممکن است به دنبال عفونت با سایر ارگانیسم‌ها هم روی دهد. این بیماری ناشی از رسوب کمپلکس‌های ایمنی بیشتر در فضاها و زیر اپیتلیال همراه با نوتروفیل‌های فراوان و تزاید سلول‌های گلودرولی می‌باشد. بیشتر کودکان مبتلا، بهبود می‌یابند. پیش‌آگهی

1- basket weave

2- Rapidly progressive glomerulonephritis



شکل ۱۲-۱۳. گلومرولونفریت هلالی (GN) (رنگ آمیزی متتامین نقره جونز). به مناطقی از نکروز به همراه پارگی لوپ‌های مویرگی (پیکان‌ها) و تخریب ساختارهای طبیعی گلومرولی، و توده هلالی شکل مجاور ناشی از تکثیر سلول‌ها و لکوسیت‌ها که فضای ادراری را پر کرده‌اند، توجه کنید. انتشار سگمنتال GN هلالی و نکروزان، نمای شاخص GN هلالی همراه با ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibody) است.

گلومرولونفریت هلالی ناشی از کمپلکس ایمنی

هلال‌ها می‌توانند به عنوان عارضه هر کدام از انواع نفریت‌های ناشی از کمپلکس ایمنی مثل GN بعد از عفونت استرپتوکوکی، لوپوس اریتماتوی سیستمیک، نفروپاتی IgA و پورپورای هنوخ شوئن لاین دیده شوند. در برخی موارد، کمپلکس‌های ایمنی یافت می‌شوند ولی علت زمینه‌ای نامشخص است. یافته ثابت در این شکل GN به هر علتی، طرح گرانولر ویژه آن (Lumpy bumpy) در رنگ‌آمیزی GBM و/یا مزانژیم برای ایمونوگلوبولین و/یا کمپلمان در مطالعات ایمونوفلورسانس می‌باشد. این اختلال، معمولاً به پلاسمافرز پاسخ نمی‌دهد.

ریخت شناسی

آسیب شدیدی به شکل نکروز سگمنتال و پارگی‌های GBM و تشکیل هلال وجود دارد (همان طور که قبلاً شرح داده شد)، هر چند برخلاف گلومرولونفریت هلالی همراه با آنتی‌بادی ضد GBM، سگمان‌هایی از گلومرول که فاقد نکروز می‌باشند شواهد GN با کمپلکس ایمنی زمینه‌ای (به عنوان مثال تریزید منتشر و اگزودای لکوسیتی در GN بعد از عفونت یا لوپوس اریتماتوی سیستمیک، و تریزید مزانژیال در نفروپاتی IgA یا پورپورای هنوخ شوئن لاین) را نشان

گلومرولونفریت هلالی با واسطه آنتی‌بادی ضد غشاء پایه گلومرول

GN هلالی با واسطه آنتی‌بادی ضد GBM همان طور که قبلاً گفته شد، با رسوبات خطی IgG و در بسیاری موارد، C3 روی GBM مشخص می‌شود. در برخی بیماران، آنتی‌بادی ضد GBM به غشاء پایه مویرگی آلوئولی ریه نیز متصل شده و بنابراین خونریزی ریوی همراه با نارسایی کلیوی ایجاد می‌گردد. این بیماران را مبتلا به سندرم گودپاستر^(۱) می‌نامند، تا از موارد ایدیوپاتیکی که بیماری کلیوی بدون درگیری ریه رخ می‌دهد، افتراق داده شوند. آنتی‌بادی ضد GBM در سرم موجود بوده و در تشخیص کمک کننده است. تشخیص GN هلالی با واسطه آنتی‌بادی ضد GBM مهم است، زیرا بیماران درگیر از طریق پلاسمافرز و خارج کردن آنتی‌بادی‌های پاتوژن از گردش خون، درمان می‌شوند.

ریخت شناسی

کلیه‌ها بزرگ و رنگ پریده بوده و اغلب دارای خونریزی‌های پتشیال در سطح کورتکس می‌باشند. گلومرول‌ها نکروز سگمنتال و پارگی‌هایی در GBM به همراه تریزید سلول‌های اپیتلیال جداری در پاسخ به خروج پروتئین‌های پلاسمایی و رسوب فیبرین در فضای بومن را نشان می‌دهند. این ضایعه منحصر به فرد را به دلیل شکل خاص آن در پرکردن فضای بومن، هلال می‌نامند. هلال‌ها از تریزید سلول‌های جداری و مهاجرت منوسیت‌ها/ماکروفاژها به داخل فضای بومن تشکیل می‌شوند (شکل ۱۲-۱۳). تعداد کمتری از سایر انواع لکوسیت‌ها نیز ممکن است وجود داشته باشند. قسمت غیرمبتلای گلومرول، هیچ تریزیدی را نشان نمی‌دهد. مطالعات ایمونوفلورسانس، به طور مشخصه‌ای رنگ‌پذیری قوی و خطی IgG و رسوبات C3 را در طول GBM نشان می‌دهند (شکل ۴B-۱۳). به طور معمول، این آنتی‌بادی‌ها، کلاژن تیپ IV را شناسایی می‌کنند. به علت توزیع منتشر کلاژن تیپ IV در گلومرول، دانسیته کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی آن قدر بالا نیست که به وسیله میکروسکوپ الکترونی دیده شوند. ممکن است میکروسکوپ الکترونی پارگی‌های مشخص GBM را نشان دهد. هلال‌ها در نهایت فضای بومن را مسدود کرده و گلومرول‌ها را تحت فشار قرار می‌دهند. به مرور زمان، هلال‌ها دچار اسکار شده، و گلومرولواسکلروز ایجاد می‌گردد.

1- Goodpasture syndrome

خلاصه

گلوومرولونفریت سریع‌آه پیش‌رونده

- RPGN یک سندرم بالینی با نمای سندرم نفریتیک و از دست دادن سریع عملکرد کلیه می‌باشد.
- RPGN معمولاً با آسیب شدید گلوومرولی، نکروز و پارگی‌های GBM و تزاید اپیتلیوم جداری (هلال) همراه می‌باشد.
- RPGN ممکن است با واسطه ایمنی باشد، مانند زمانی که آنتی‌بادی‌هایی بر علیه GBM در بیماری آنتی‌بادی ضد GBM ایجاد می‌گردد یا وقتی که متعاقب رسوب کمپلکس ایمنی روی می‌دهد؛ همچنین می‌تواند کم‌ایمنی باشد، که با آنتی‌بادی‌های سائیتوپلاسمیک ضد نوتروفیلی همراه می‌باشد.

بیماری‌های درگیرکننده توبول‌ها و بافت بینابینی

اکثر موارد آسیب توبولی، بافت بینابینی را نیز درگیر می‌کند، و لذا این دو با هم مورد بحث قرار می‌گیرند. تحت این عنوان بیماری‌هایی ارائه می‌شوند که یکی از دو مشخصه زیر را دارند: (۱) ابتلای التهابی توبول‌ها و بافت بینابینی (نفریت بینابینی) یا (۲) آسیب ایسکمیک یا توکسیک توبولی، که منجر به بروز نمای مورفولوژیک آسیب حاد توبولی و سندرم بالینی آسیب حاد کلیوی می‌شود.

نفریت توبولی بینابینی

نفریت توبولی بینابینی (TIN)، معرف گروهی از بیماری‌های التهابی کلیوی است که به طور اولیه توبول و بافت بینابینی را در بر می‌گیرد. گلوومرول‌ها ممکن است هیچگاه مبتلا نشوند و یا در مراحل نهایی بیماری مبتلا شوند. در اکثر موارد TIN ناشی از عفونت‌های باکتریایی، درگیری شدید و واضح لگنچه کلیوی وجود دارد، و از اینجاست که اصطلاح توصیفی پیلونفریت (از *Pyelo* به معنای «پلوئیس») به کار می‌رود. اصطلاح نفریت بافت بینابینی را برای مواردی از TIN به کار می‌بریم که منشأ بیماری غیرباکتریایی باشد. اینها شامل آسیب توبولی ناشی از داروها، اختلالات متابولیک مثل هیپوکالمی، آسیب فیزیکی مثل تشعشع، عفونت‌های ویروسی، و واکنش‌های ایمنی می‌باشند. براساس یافته‌های بالینی و ماهیت اگزودای التهابی و بدون در نظر گرفتن عامل سبب‌شناختی، می‌توانیم TIN را در دو دسته

می‌دهند. در رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسانس نمای گرانولار مشخصه بیماری کمپلکس ایمنی دیده می‌شود و میکروسکوپ الکترونی رسوبات مجزا را نشان می‌دهد.

گلوومرولونفریت هلالی کم ایمنی

نوع کم‌ایمنی از GN هلالی، با فقدان آنتی‌بادی ضد GBM یا رسوب قابل توجه کمپلکس ایمنی در رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسانس و میکروسکوپ الکترونی مشخص می‌شود. به طور شاخص آنتی‌بادی‌های سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل (ANCA) در سرم یافت می‌شوند که همان طور که قبلاً (فصل ۹) توضیح داده شد، در ایجاد برخی از واسکولیت‌ها نقش اتیوپاتوزنیک دارند. بنابراین در بعضی موارد، GN هلالی جزئی از یک واسکولیت سیستمیک مثل گرانولوماتوز و گنر یا پلی‌آنژیت میکروسکوپی می‌باشد. در اغلب موارد، GN هلالی کم ایمنی محدود به کلیه بوده و ایدیوپاتیک نامیده می‌شود.

ریخت‌شناسی

در گلوومرول‌ها نکروز سگمنتال و پارگی‌های GBM به همراه تشکیل هلال دیده می‌شود (مطالب قبلی را ببینید). سگمان‌های غیرمبتلای گلوومرول، طبیعی به نظر می‌رسند و تزاید یا ارتشاح سلول‌های التهابی را نشان نمی‌دهند. برخلاف بیماری آنتی‌بادی ضد GBM، نتایج مطالعات ایمونوفلورسانس برای ایمونوگلوبولین و کمپلمان منفی یا تقریباً منفی بوده و در بررسی با میکروسکوپ الکترونی نیز هیچ رسوبی قابل شناسایی نمی‌باشد.

سیر بالینی

شروع RPGN بیشتر شبیه سندرم نفریتیک است و فقط الیگوری و ازوتمی شدیدتری دارد. گاهی پروتئینوری در حد سندرم نفروتیک دیده می‌شود. برخی از بیماران درگیر دچار آنوری شده و نیازمند دیالیز طولانی‌مدت یا پیوند می‌شوند. به طور کلی، پیش‌آگهی تا حدودی به نسبت گلوومرول‌های درگیر مرتبط است، در بیمارانی که در کمتر از ۸۰٪ از گلوومرول‌هایشان هلال وجود دارد، پیش‌آگهی بهتری نسبت به آنهایی دارند که درصد هلال‌ها در آنها بالاتر می‌باشد. تعویض پلاسما در کسانی که دچار گلوومرولونفریت ناشی از آنتی‌بادی ضد GBM و بیماری گودپاسچر هستند و نیز در برخی بیماران دچار گلوومرولونفریت هلالی از نوع کم ایمنی مرتبط با ANCA، مؤثر است.

این دو راه، شیوع بسیار کمتری دارد، پیلونفریت حاد ممکن است نتیجهٔ بذریاشی کلیه‌ها توسط باکتری‌ها در زمینهٔ سپتی سمی یا اندوکاردیت عفونی روی دهد.

در صورتی که دستکاری‌های مذکور وجود نداشته باشد، UTI بیشتر اوقات در جنس مؤنث یافت می‌شود. به علت نزدیکی پیشابراه زنان به رکتوم، کولونیزاسیون باکتری‌های روده‌ای تسهیل می‌شود. به علاوه کوتاهی پیشابراه، و آسیب به آن در طی مقاربت، سبب تسهیل ورود باکتری به مثانه می‌شود. معمولاً، ادرار موجود در مثانه استریل بوده که ناشی از خواص ضد میکروبی مخاط مثانه و مکانیسم شستشو دهنده‌گی در اثر ادرار کردن‌های مکرر می‌باشد. با انسداد راه خروجی و یا اختلال عملکرد مثانه، مکانیسم‌های دفاعی طبیعی مثانه از بین رفته، و زمینه بروز UTI مهیا می‌شود. در حضور استاز، باکتری‌های موجود در مثانه بدون مزاحمت، تکثیر یافته، با جریان ادرار دفع نشده و توسط دیوارهٔ مثانه نیز تخریب نمی‌شوند. از طریق ادرار عفونی موجود در مثانه باکتری‌ها از حالب صعود کرده و لگنچه و پارانشیم کلیه را مبتلا می‌سازند. به همین علت شیوع UTI به ویژه در بیماران با انسداد دستگاه ادراری بالاست، و این حالت در پرولاپس رحم و هیپرتروفی خوش خیم پروستات مشهودتر است. فرکانس UTI در دیابت به دلیل افزایش حساسیت به عفونت و اختلال عملکرد مثانه نورونیک که فرد را مستعد استاز می‌کند، افزایش می‌یابد.

عدم کفایت سوراخ ورودی حالب به مثانه، که نتیجه‌اش **ریفلاکس مثانه به حالب (VUR)** است، علت مهم عفونت بالارونده می‌باشد. ریفلاکس، به باکتری‌ها اجازه صعود از حالب به داخل لگنچه را می‌دهد. VUR در ۲۰-۴۰٪ از کودکان کم سن مبتلا به UTI، معمولاً به عنوان پیامدی از نقص مادرزادی که باعث عدم کفایت دریچهٔ مثانه - حالب می‌گردد، وجود دارد. در افرادی که مثانه شل ناشی از آسیب نخاعی یا اختلال عملکرد مثانه نورونیک ناشی از دیابت دارند، نیز VUR ممکن است به صورت اکتسابی دیده شود. VUR، باعث ایجاد ادرار باقیمانده پس از ادرار کردن در دستگاه ادراری می‌شود، که این مسأله سبب رشد باکتری‌ها می‌گردد. به علاوه، VUR باعث ایجاد سازوکاری می‌شود که طی آن ادرار عفونی موجود در مثانه به لگنچهٔ کلیوی نیز رسیده و سپس وارد پارانشیم کلیوی می‌شود که این کار از طریق مجاری باز موجود در رأس پایپلا انجام می‌پذیرد (**ریفلاکس داخل کلیوی**).

حاد و مزمن قرار دهیم. بعداً پیلونفریت حاد بحث می‌شود، که همیشه منشأ باکتریال دارد، و سپس بررسی سایر انواع غیرباکتریایی نفریت بافت بینابینی صورت می‌پذیرد.

پیلونفریت حاد

پیلونفریت حاد، که التهاب چرکی شایع کلیه و لگنچه کلیه می‌باشد، در اثر عفونت باکتریایی ایجاد می‌شود. این بیماری از تظاهرات مهم عفونت دستگاه ادراری (UTI) بوده، که می‌تواند دستگاه ادراری تحتانی (سیستیت، پروستاتیت، اورتریت) یا فوقانی (پیلونفریت) و یا هر دو را درگیر سازد. خواهیم دید که اکثریت موارد پیلونفریت همراه عفونت دستگاه ادراری تحتانی می‌باشد. معه‌ذا، چنین عفونتی ممکن است لوکالیزه باقی بماند و کلیه را دربر نگیرد. UTI یک مشکل بالینی بسیار شایع می‌باشد.

پاتوژن

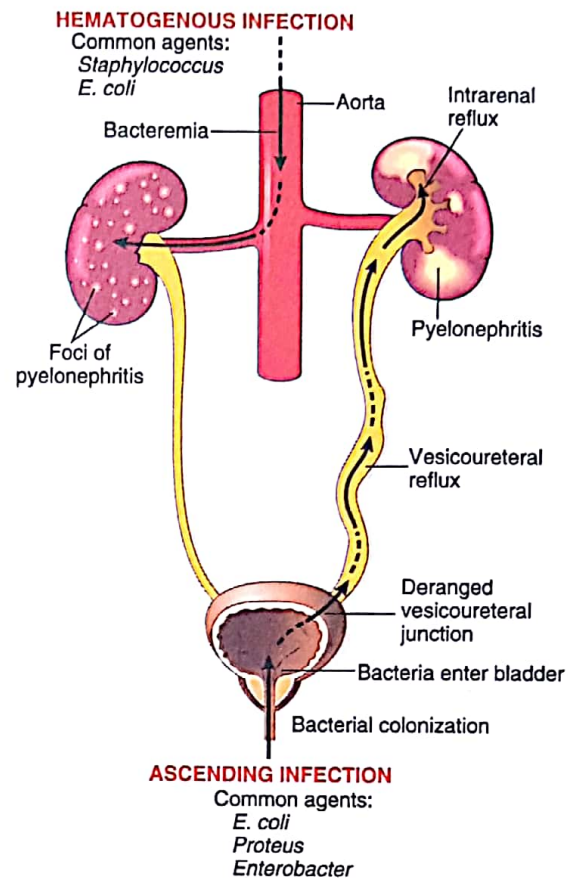
عامل اصلی در پیلونفریت حاد، باسیل‌های گرم منفی روده‌ای هستند. اشرشیاکولی شایع‌ترین آنها است. سایر اجرام مهم پروتئوس، کلبسیلا، انتروباکتر و پسودومونا هستند، که معمولاً همراه عفونت‌های راجعه بوده، و به ویژه در افرادی که دستکاری دستگاه ادراری داشته‌اند و یا دچار آنومالی‌های مادرزادی یا اکتسابی دستگاه ادراری تحتانی هستند، دیده می‌شوند (مطلب بعدی را ببینید). استافیلوکوک‌ها و استرپتوکوک فکالینس نیز می‌توانند باعث پیلونفریت شوند ولی در این زمینه، پاتوژن‌های ناشایعی هستند.

باکتری‌ها می‌توانند از طریق دستگاه ادراری تحتانی (عفونت صعودی) یا از طریق خون (عفونت هماتوژن) به کلیه‌ها برسند (شکل ۱۳-۱۳). **عفونت صعودی از دستگاه ادراری تحتانی مهم‌ترین و شایع‌ترین راهی است که باکتری از آن وارد کلیه می‌شود.** چسبیدن باکتری‌ها به سطوح مخاطی با کولونیزاسیون انتهای پیشابراه (و مدخل واژن در خانم‌ها) دنبال می‌شود. خصوصیات ژنتیکی اوروتلیوم و پاتوژن باکتریایی باعث تسهیل اتصال فیمبریای باکتریایی (پروتئین‌هایی که به گیرنده‌های سطح سلول اوروتلیال متصل می‌شوند) به پوشش اوروتلیال شده و باعث استعداد ابتلاء به عفونت می‌گردد. سپس، ارگانیسم‌ها از طریق رشد افزاینده کولونی‌ها و حرکت برخلاف جریان ادراری به مثانه راه می‌یابند. این حالت ممکن است در طی دستکاری پیشابراه ایجاد شود که شامل کاتترگذاری و سیستوسکوپی است، اگرچه انتشار هماتوژن در مقایسه بین

دیده می‌شود. به طور معمول گلومرول‌ها مبتلا نمی‌شوند. وقتی انسداد قابل توجه باشد، چرک درناژ نشده و سپس لگنچه کلیوی، کالیس‌ها و حالب را پر کرده و ایجاد پیونفروز می‌کند.

شکل دوم (و خوشبختانه ناشایع) پیلونفریت، نکروز پایی کلیوی است که به اسم نکروز پاپیلری معروف است. سه وضعیت مستعدکننده برای این حالت وجود دارد: دیابت، انسداد دستگاه ادراری، و سوءمصرف مسکن‌ها. این ضایعه از مجموعه نکروز ایسکمیک و چرکی نوک هرم‌های کلیوی (پاپیلای کلیوی) تشکیل می‌شود. مشخصه پاتوگنومونیک در ماکروسکوپی نکروز پاپیلری، نکروز با حدود مشخص زرد یا خاکستری - سفید $\frac{2}{3}$ رأسی هرم‌ها می‌باشد. یک یا چند پایی و یا همگی پایی‌ها گرفتار می‌شوند. از نظر میکروسکوپی، نوک پایی نکروز انعقادی مشخصی را نشان می‌دهد که در اطراف آن ارتشاح نوتروفیلی دیده می‌شود.

در صورت درگیری مثانه در UTI، که معمولاً اتفاق می‌افتد، سیستیت حاد یا مزمن روی می‌دهد. در موارد طول کشیده همراه با انسداد، مثانه در ظاهر هیپرتروفیه می‌شود، و جدار آن ترابکوله می‌گردد، و یا نازک شده و در اثر احتباس ادراری شدیداً متسع می‌گردد.



شکل ۱۳-۱۳. راههای عفونت کلیوی. عفونت هماتوژن در اثر انتشار باکتریایی ایجاد می‌شود. عفونت صعودی شایعتر بوده و در اثر مجموعه‌ای از عفونت مثانه، بازگشت (reflux) مثانه به حالب و بازگشت داخل کلیوی ایجاد می‌گردد.



شکل ۱۴-۱۳. پیلونفریت حاد. سطح کورتکس مملو از آبسه‌های موضعی کم رنگ است که بیشتر در قطب فوقانی و ناحیه میانی کلیه قرار دارند. معمولاً قطب تحتانی گرفتار نمی‌شود. بین آبسه‌ها نواحی محتقن تیره از سطح کلیه وجود دارد.

1- Liquefactive

ریخت‌شناسی

یک یا هر دو کلیه ممکن است مبتلا شوند. کلیه‌های مبتلا می‌تواند از نظر اندازه، طبیعی یا بزرگ باشند. مشخصاً آبسه‌های مجزا، و زرد رنگ و برجسته در روی سطح کلیه به صورت واضح دیده می‌شوند (شکل ۱۴-۱۳). اینها ممکن است کاملاً پراکنده بوده و یا محدود به یک قسمت از کلیه باشند، و یا می‌توانند به هم پیوسته و یک ناحیه بزرگ چرکی را ایجاد کنند.

مشخصه بافتی پیلونفریت حاد نکروز میعانی^(۱) به همراه تشکیل آبسه در پارانشیم کلیوی است. در مراحل اولیه تشکیل شدن چرک (suppuration) محدود به بافت بینابینی است ولی بعداً آبسه‌ها به داخل توپول‌ها پاره می‌شوند. تعداد زیادی از نوتروفیل‌های داخل توپولی از نفرون‌های مبتلا وارد مجاری جمع‌آوری کننده می‌شوند و قالب‌های مشخصه گلول سفید را ایجاد می‌کنند که در ادرا

سیر بالینی

نارسایی مزمن کلیوی است. این بیماری به دو گروه تقسیم می‌شود: پیلونفریت مزمن انسدادی و پیلونفریت مزمن ناشی از ریفلاکس.

پیلونفریت مزمن انسدادی

همان طور که ذکر گردید، انسداد می‌تواند کلیه را مستعد عفونت نماید. عفونت‌های راجعه که بر ضایعات انسدادی منتشر یا موضعی سوار می‌شوند منجر به حملات مکرر التهاب کلیه و اسکار می‌شوند، که در نهایت باعث ایجاد پیلونفریت مزمن می‌گردد. بیماری می‌تواند دوطرفه باشد، مثلاً در ناهنجاری مادرزادی پیشابراه (به طور مثال: دریچه خلفی پیشابراهی)، که در صورت عدم رفع آن به نارسایی کشنده کلیه منجر می‌شود، یا یک‌طرفه باشد مثل سنگ کلیوی و ضایعات انسدادی یک‌طرفه حالب‌ها.

پیلونفریت مزمن ناشی از ریفلاکس (نفروپاتی ریفلاکس)

شایع‌ترین شکل اسکار پیلونفریت مزمن است و در اثر سوار شدن UTI بر ریفلاکس مادرزادی مثانه به حالب و یا ریفلاکس داخل کلیوی ایجاد می‌شود. ریفلاکس می‌تواند یک‌طرفه یا دوطرفه باشد، و لذا آسیب وارده می‌تواند سبب اسکار و آتروفی یک کلیه شده و یا هر دو کلیه را دربر گیرد که به طور بالقوه سبب نارسایی مزمن کلیه می‌شود.

ریخت شناسی

یک یا دو کلیه ممکن است درگیر شود، که به صورت منتشر یا به صورت تکه‌ای می‌باشد. حتی در مواردیکه درگیری دو طرفه است، آسیب در هر دو کلیه یکسان نبوده و کوچکی آنها نیز متقارن نیست. این عدم تقارن در اسکار در تمایز پیلونفریت مزمن از کلیه‌های کوچک شده متقارن در اثر اسکروز عروقی (اغلب به اسم «نفرواسکلروز خوش‌خیم» معروف است)، و گلومرولونفریت مزمن کمک‌کننده است. شاه‌علامت پیلونفریت مزمن، اسکاری است که لگنچه یا کالیس‌ها و یا هر دو مورد را مبتلا ساخته و منجر به بدشکلی آشکار کالیس‌ها و صاف شدن نوک پای‌ها می‌شود (شکل ۱۵-۱۳).

تغییرات میکروسکوپی، مشخصاً غیراختصاصی است، و تغییرات مشابه در سایر اختلالات مزمن توبولی بینابینی مثل نفروپاتی ناشی از مسکن‌ها نیز دیده می‌شود. در پارانشیم مشخصات ذیل رؤیت می‌گردد:

● فیبروز بینابینی ناهمگن و ارتشاح التهابی لنفوسیت‌ها،

پیلونفریت حاد معمولاً همراه عوامل زمینه‌ای است که قبلاً در مبحث ساز و کارهای بیماری‌زایی شرح داده شدند. این عوامل شامل موارد زیر هستند:

- انسداد ادراری (مادرزادی یا اکتسابی)
- دستکاری دستگاه ادراری، بیش از همه سوندگذاری.
- بازگشت ادراری مثانه به حالب.
- حاملگی. ۴-۶٪ زنان حامله در زمانی طی بارداری دچار باکتریوری می‌شوند، و در صورت عدم درمان، ۲۰-۴۰٪ اینها در نهایت دچار عفونت علامتدار ادراری می‌شوند.
- جنس زن و سن بیمار. بعد از سال اول زندگی (سنی که در آن ناهنجاری‌های مادرزادی در پسران به طور شایعی، بارز می‌باشند) تا حدود ۴۰ سالگی، عفونت در جنس مؤنث بسیار شایع‌تر است. با افزایش سن، شیوع آن در مردان افزایش می‌یابد که در اثر هیپرپلازی پروستات است که باعث انسداد جریان ادراری می‌گردد.

- ضایعات کلیوی زمینه‌ای، که سبب اسکار داخل کلیوی و انسداد می‌شوند.

- دیابت شیرین، که در آن فاکتورهای شایع زمینه‌ساز، عفونت و اختلال عملکرد مثانه می‌باشند.

- سرکوب ایمنی و نقص ایمنی.

شروع پیلونفریت حاد بدون عارضه معمولاً ناگهانی بوده و همراه با درد ناحیه اتصال دنده‌ها به ستون فقرات و علائم سیستم عفونت مثل تب، لرز، ضعف و علائم لوکالیزه شده در سیستم ادراری مانند: سوزش ادرار، تکرر ادرار و ناتوانی در نگهداری ادرار می‌باشد. ادرار به دلیل وجود چرک کدر به نظر می‌رسد (پیوری). حتی بدون درمان آنتی‌بیوتیکی نیز بیماری خوش‌خیم و خودبخود محدود شونده است. دوره علامتدار بیماری به طور معمول بیش از یک هفته طول نمی‌کشد، اگرچه باکتریوری ممکن است زمان بیشتری ادامه یابد. بیماری معمولاً یک طرفه است، بنابراین افراد درگیر دچار نارسایی کلیوی نمی‌شوند زیرا همچنان یک کلیه سالم دارند. در مواردی که عوامل زمینه‌ساز موجود باشد، بیماری، راجعه یا مزمن می‌شود به ویژه هنگامی که درگیری دوطرفه باشد. بروز نکروز پایلری پیش‌آگهی را به مراتب بدتر می‌کند.

پیلونفریت مزمن و نفروپاتی ریفلاکس

پیلونفریت مزمن در اینجا به صورت یک عنوان ریخت‌شناسی تعریف می‌شود که در آن التهاب غالب بافت بینابینی و اسکار پارانشیم کلیوی به همراه اسکار واضح و دفورمیتی آشکار دستگاه لگنچه و کالیس وجود دارد. پیلونفریت مزمن از علل مهم

کوچک شده و درجاتی از بدشکلی و پهن و صاف شدن دستگاه کالیسی (Caliectasis) دیده می‌شود. حضور یا فقدان باکتریوری قابل توجه از نظر تشخیص چندان کمک‌کننده نیست، و فقدان آن مسلماً ردکننده پیلونفریت مزمن نمی‌باشد. اگر بیماری دو طرفه یا پیشرونده باشد، اختلال عملکرد توبولی با از دست رفتن توانایی تغلیظ مشخص می‌شود، و با پلی‌اوری و شب‌ادراری تظاهر می‌یابد.

همانطور که قبلاً گفته شد، برخی بیماران با پیلونفریت مزمن و یا نفروپاتی ریفلاکس در نهایت دچار گلوپرولولواسکلروز ثانویه همراه با پروتئینوری می‌شوند. در نهایت این آسیب‌ها، تماماً به بیماری مزمن پیشرونده کلیه منجر می‌شوند.

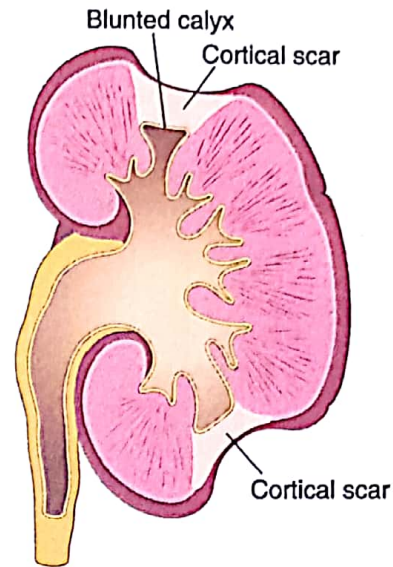
نفريت بينابينی دارویی

در دوران استفاده گسترده از آنتی‌بیوتیک‌ها و مسکن، داروها به عنوان یک علت اصلی آسیب کلیوی مطرح می‌شوند. نفريت توبولی بینابینی (TIN) حاد ناشی از دارو به صورت یک واکنش نامساعد به تعداد روزافزونی از داروها ایجاد می‌شود. TIN حاد ناشی از دارو، به طور شایعی با پنی‌سیلین‌های صنعتی (متی‌سیلین، آمپی‌سیلین)، سایر آنتی‌بیوتیک‌های صنعتی (ریفامپین)، دیورتیک‌ها (تiazیدها)، داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (فنیل بوتازون)، و برخی داروهای دیگر (سایمتیدین، فنیندیون) همراه می‌باشد.

پاتوژنز

بسیاری از علایم بیماری، مطرح‌کننده ساز و کار ایمنی است. شواهد بالینی افزایش حساسیت، شامل دوره نهفتگی، ائوزینوفیلی و راش، طبیعت ایدیوسنکرازی واکنش دارویی (به عنوان مثال: فقدان وابستگی به دوز) و عود افزایش حساسیت آن بعد از تماس مجدد با همان دارو یا دارویی که ساختاری مشابه دارد، می‌باشد. سطح سرمی IgE در برخی بیماران افزایش دارد که معرف نوع I افزایش حساسیت است. در سایر موارد، طبیعت انفیلتراسیون التهابی (در زیر بحث می‌گردد) و حضور تست‌های پوستی مثبت به داروها، یک واکنش افزایش حساسیت با واسطه سلول T (تیپ IV) را مطرح می‌سازد.

محتمل‌ترین توالی وقایع پاتوژنیک این است که دارو به صورت هاپتنی عمل می‌کند، که حین ترشح توسط لوله‌ها، به صورت کووالانسی به برخی اجزای سیتوپلاسمی یا خارج سلولی سلولهای توبولی متصل شده و ایمونوژن می‌شود.



شکل ۱۵-۱۳. جوشگاه‌های خشن نمادین پیلونفریت مزمن همراه بازگشت مثانه به حالت هستند. جوشگاه‌ها معمولاً در قطب‌های تحتانی و فوقانی کلیه قرار دارند و با پهن و صاف شدن کالیس‌های زیرین همراهند.

پلاسماسل‌ها و گاه نوتروفیل‌ها.

- اتساع یا انقباض توبول‌ها، و آتروفی اپیتلیوم پوشاننده. بسیاری از توبول‌های متسع حاوی قالب‌های PAS مثبت آبی تا صورتی براق بوده که به اسم قالب کلئید شناخته می‌شود و از آنجایی که شبیه نمای بافت تیروئیدی است، به عنوان تیروئیدی شدن^(۱) توصیف می‌شود. اغلب، نوتروفیل‌ها داخل توبول‌ها دیده می‌شوند.
- انفیلتراسیون مزمن سلول التهابی و فیبروزی که مخاط و دیواره کالیس را درگیر می‌سازد.
- آرتروواسکلروز که در اثر افزایش فشارخونی که معمولاً همراه با آن است ایجاد می‌گردد.
- گلوپرولولواسکلروز که معمولاً در نتیجه فرآیند ثانویه ناشی از تخریب نفرون‌ها روی می‌دهد (عدم تطابقی که قبلاً بحث گردید).

سیر بالینی

اغلب موارد پیلونفریت مزمن، در مراحل نهایی بیماری تشخیص داده می‌شوند. علت این امر، شروع تدریجی نارسائی کلیه بوده و اینکه معمولاً علایم بیماری کلیوی، در آزمون‌های معمولی آزمایشگاهی مورد توجه قرار می‌گیرند. در سایر موارد، اولین علامت بالینی بیماری کلیوی، افزایش فشارخون می‌باشد. تصویر رادیولوژی، وجه مشخصه‌ای دارد: کلیه مبتلا به صورت نامتقارن

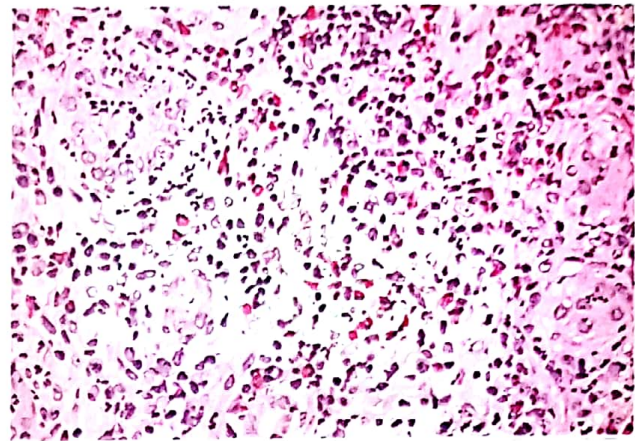
1- Thyroidization

تشخیص بالینی آسیب کلیه ناشی از دارو الزامی است، زیرا قطع داروی مسبب، منجر به بهبودی می شود، گرچه برگشت عملکرد کلیه به حالت طبیعی ممکن است چندین ماه طول بکشد.

خلاصه

نفريت توبولي بينابيني

- TIN شامل بیماری های التهابی است که به صورت اولیه توبول های کلیوی و بافت بینابینی را درگیر می کنند.
- پیلونفريت حاد یک عفونت باکتریایی است که هم ناشی از عفونت صعودی در نتیجه ریفلاکس، انسداد یا سایر اختلالات مجاری ادراری و هم ناشی از انتشار هماتوزن باکتری می باشد و با ایجاد آبسه در کلیه ها و گاهی اوقات نکروز پاپی مشخص می گردد.
- پیلونفريت مزمن معمولاً همراه با انسداد ادراری یا ریفلاکس است و منجر به اسکار بافت بینابینی و نارسایی تدریجی کلیه می گردد.
- نفريت بينابيني دارویی یک واکنش ایمنی با واسطه سلول T و IgE در پاسخ به یک دارو می باشد و با التهاب بافت بینابینی، اغلب به همراه ائوزینوفیل های فراوان و خیز مشخص می شود.



شکل ۱۶-۱۳. نفريت بينابيني القا شده با دارو به همراه ارتشاح واضح ائوزینوفیلی و تک هسته ای.

آسیب حاصله توبولی - بینابینی در اثر واکنش های ایمنی با واسطه سلولی و یا IgE بر علیه سلول توبولی و یا غشاء پایه آن ایجاد می شود.

ریخت شناسی

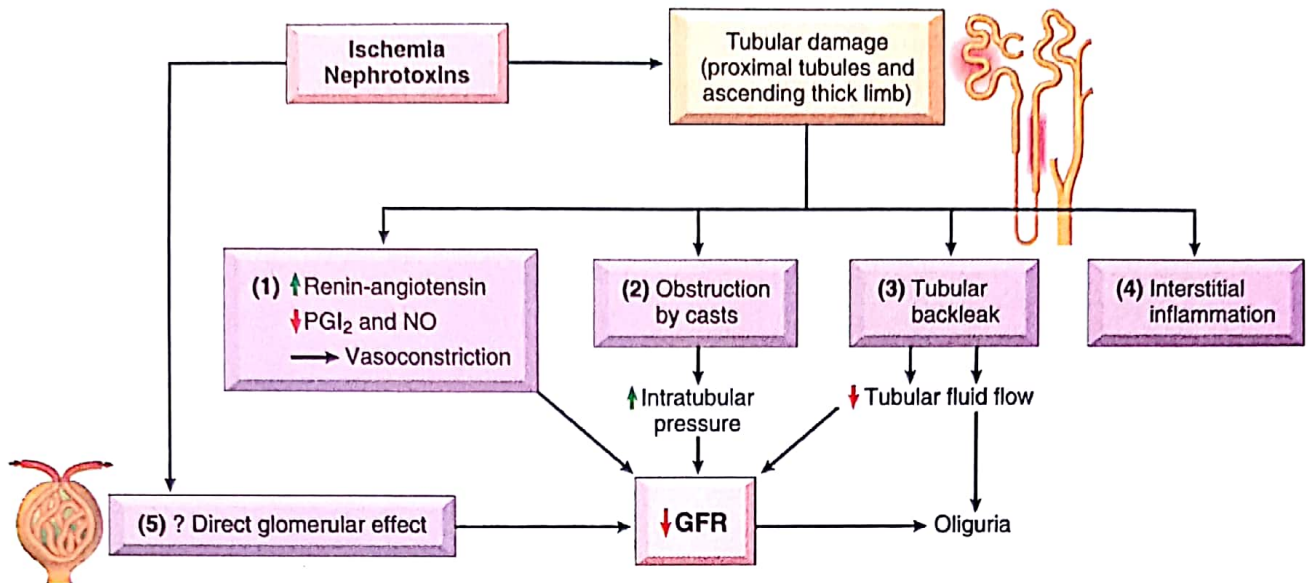
اختلالات در نفريت دارویی حاد در نسج بینابینی است، که خیز شدید و ارتشاح سلول های تک هسته ای به ویژه لنفوسیت ها و ماکروفاژها را نشان می دهد (شکل ۱۶-۱۳). ائوزینوفیل ها و نوتروفیل ها نیز اغلب به تعداد زیاد دیده می شوند. در مورد برخی از داروها (متی سلین، تیازید، ریفامپین) گرانولوم غیرنکروزه به همراه سلول غول آسا در بافت بینابینی رؤیت می گردد. معمولاً گلومرول ها طبیعی بوده مگر در برخی موارد که در اثر داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی ایجاد شود که واکنش افزایش حساسیت منجر به از بین رفتن استطاله های پایی پودوسیت ها و سندرم نفروتیک نیز می گردد.

سیر بالینی

بیماری حدود ۱۵ روز بعد از تماس با دارو (بین ۲-۴۰ روز) شروع شده و با تب، ائوزینوفیلی (که می تواند گذرا باشد)، راش (در حدود ۲۵٪ افراد) و اختلالات کلیوی مشخص می شود. یافته های ادراری شامل همآچوری، پروتئینوری خفیف و یا فقدان پروتئینوری، و گاهی دفع لکوسیت در ادرار (شامل ائوزینوفیل) می باشد. در ۵۰٪ موارد مخصوصاً در بیماران مسن تر افزایش کراتینین سرم و یا آسیب کلیوی حاد با الیگوری رخ می دهد.

آسیب حاد توبولی^(۱)

ATI یک وضعیت بالینی - آسیب شناختی است که از نظر ریخت شناسی با تخریب سلول های اپی تلیال لوله ها مشخص شده و از نظر بالینی با کاهش حاد در عملکرد کلیه، به همراه قالب های گرانولر و سلول های توبولی که در ادرار مشاهده می گردند، مشخص می شود. این مجموعه تغییرات، آسیب حاد کلیه نامیده می شود، که از نظر بالینی به صورت کاهش *GFR* تظاهر می کند. وقتی که ATI در اثر آسیب حاد کلیه ایجاد گردید، ممکن است اولیگوری (که به صورت خروجی ادرار کمتر از ۴۰۰ mL در روز تعریف شده است) به وجود آید. سایر علل آسیب حاد کلیه، شامل موارد زیر هستند: (۱) بیماری های شدید گلومرولی که از نظر بالینی به صورت RPGN تظاهر می یابند، (۲) آسیب توبولی حاد که در اثر بیماری های منتشر عروق کلیه، مانند پلی آنژیت میکروسکوپی و میکروآنژیوپاتی های ترومبوتیک ایجاد می شود؛ و (۳) نفريت حاد بينابيني آلرژیک ناشی از دارو، که اغلب با آسیب توبولی همراه نیست. این سایر علل که باعث آسیب حاد کلیه می شوند، در بخش دیگری از این



شکل ۱۷-۱۳. مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک آسیب حاد کلیه. آسیب‌های متعددی می‌توانند به طور مستقیم به توبول‌ها آسیب برسانند، که به ترتیب از طریق چندین سازوکار باعث کاهش GFR شده و همچنین انقباض عروقی را به پیش می‌برند. بعضی آسیب‌ها که باعث آسیب توبولی می‌شوند نیز مستقیماً GFR را از طریق کاهش جریان خون کلیوی کاهش می‌دهند. NO = اکسید نیتریک، PGI₂ = پروستاگلندین I₂ (پروستاگلندین).

به آنوکسی حساسند و همچنین نسبت به توکسین‌ها آسیب‌پذیرند (شکل ۱۷-۱۳). عوامل متعددی، توبول‌ها را نسبت به آسیب توکسیک مستعد می‌سازند، که شامل: غلظت‌های بالای داخل سلولی از مولکول‌های متنوعی است که از طریق توبول‌های پروگزیمال ترشح شده یا دوباره جذب می‌شوند، و همچنین تماس با غلظت‌های بالای مواد محلول داخل مجرا که در اثر جذب مجدد آب از انفیلتراسیون گلومرولی تغلیظ شده‌اند.

- اختلالات شدید و مداوم جریان خون منجر به کاهش اکسیژن‌رسانی و ارسال سوپسترا به سلول‌های توبولی می‌شود. ایسکمی سبب تغییرات ساختمانی گسترده در سلول‌های اپی‌تلیال می‌شود. از دست دادن قطیبت سلولی اولین اتفاق برگشت‌پذیر است. این مساله سبب توزیع مجدد پروتئین‌های غشایی (مثلاً، Na⁺، K⁺-ATPase) از سطح تحتانی کناری به سطح مجرای سلول توبولی می‌شود، و منجر به کاهش بازجذب سدیم از توبول پروگزیمال شده و در نتیجه سدیم بیشتری به توبول دیستال منتقل می‌گردد. این مساله از طریق دستگاه فیدبک توبولوگلوامرولار، سبب انقباض عروقی آرتریول‌های قبل گلومرولی می‌شود. توزیع مجدد یا تغییر اینتگرین‌هایی که سلول‌های توبولی را در جای خود

فصل مورد بررسی قرار می‌گیرند.

ATI در زمینه‌های بالینی متنوعی برمی‌خیزد، پس نسبتاً شایع است. در اغلب این شرایط بالینی، از ترومای شدید گرفته تا پانکراتیت و سپتی‌سمی، دوره‌ای از خون‌رسانی ناکافی به تمام یا بخش‌هایی از ارگان‌های محیطی مانند کلیه دیده می‌شود، که گاه در زمینه کاهش فشارخون و شوک روی می‌دهد. طرحی از ATI که با افت جریان خون ژنرالیزه یا لوکالیزه همراه باشد را ATI ایسکمیک می‌خوانند. تزریق خون ناسازگار و سایر بحرانه‌های همولیتیک، همچنین میوگلوبینوری، نیز نمای بالینی شبیه ATI ایسکمیک ایجاد می‌کند. حالت دوم، را، ATI نفروتوکسیک گویند، و در اثر تعداد مختلفی از سموم، شامل فلزات سنگین (جیوه)، حلال‌های آلی (تتراکلرید کربن)، و طیف وسیعی از داروها مثل جنتامایسین، و سایر آنتی‌بیوتیک‌ها و مواد حاجب در رادیولوژی ایجاد می‌شود. ATI، اغلب برگشت‌پذیر است، و تشخیص و درمان مناسب می‌تواند منجر به بهبودی کامل و در غیر این صورت منتهی به مرگ شود.

پاتوژنز

عقیده بر این است که وقایع اصلی در هر دو نوع ATI ایسکمیک و نفروتوکسیک به شرح زیرند:

- آسیب توبولی، سلول‌های اپی‌تلیال توبولی مخصوصاً

جداشدن سلول‌های توبولی از غشای پایه زیرین همراه با ریزش سلول‌ها به داخل ادرار. یافته جالب توجه دیگر وجود قالب پروتئینی در لوله دیستال و لوله‌های جمع‌کننده است که شامل پروتئین‌های تام - هورسفال (که به طور طبیعی توسط اپی‌تلیوم توبولی ترشح می‌شود) به همراه هموگلوبین و سایر پروتئین‌های پلاسمایی می‌باشد. در صورتی که ATI در اثر آسیب‌های همراه با له‌شدگی ایجاد شود، قالب‌ها حاوی میوگلوبین نیز می‌باشند. در بافت بینابینی معمولاً خیز منتشر به همراه ارتشاح التهابی خفیف متشکل از لکوسیت‌های چند هسته‌ای، لنفوسیت‌ها، و پلاسماسل دیده می‌شود. اصول یافته‌های بافتی در ATI توکسیک مشابه است، ولی تغییراتی نیز دیده می‌شود. نکروز واضح در لوله نزدیک بارزتر است، و غشاء پایه لوله‌ای معمولاً درگیر نمی‌شود.

در صورتی که بیمار بتواند یک هفته زنده بماند، بازسازی اپی‌تلیال شروع شده و به شکل پوشش اپیتلیال مکعبی کوتاه آشکار می‌شود که همراه فعالیت میتوزی در سلول‌های اپی‌تلیال توبولی زنده مانده می‌باشد. در صورتی که آسیب حاد توبولی به عنوان زمینه و عامل آسیب حاد کلیوی مطرح باشد، ممکن است به جای ترمیم باعث فیروز بافتی گردد، خصوصاً اگر پس از آسیب، سلول‌های توبول پروگزیمال در مرحله G2/M چرخه سلولی متوقف شده باشند، زیرا این توقف واسطه‌های پیش‌فیروزی را تقویت می‌کند.

سیر بالینی

عامل آغازگر غالب در ATI ایسکمیک یک واقعه طبی، جراحی یا بارداری است. بیماران درگیر، اغلب با تظاهراتی از آسیب حاد کلیه، شامل اولیگوری و کاهش GFR بروز می‌یابند. ممکن است همه بیماران اولیگوری نداشته باشند، بعضی از آنها آنوری خواهند داشت، در حالی که در سایرین، خصوصاً اگر آسیب خفیف‌تر باشد، ATI ممکن است غیراولیگوریک باشد. در طول آسیب حاد کلیه، تصویر بالینی غالب اختلالات الکترولیتی، اسیدوز و علایم و نشانه‌های اورمی و اضافه‌بار مایعات است. بسته به شدت و طبیعت آسیب زمینه‌ای و وضعیت‌های ناتوان‌کننده همراه، پیش‌آگهی متغیر می‌باشد. در فقدان درمان حمایتی دقیق یا دیالیز، بیماران ممکن است بمیرند. وقتی که علت آسیب حاد کلیه، ATI باشد، ترمیم و بازسازی توبولی باعث بهبود تدریجی بالینی می‌گردد. با مراقبت حمایتی، بیمارانی که از مشکل زمینه‌ای آغازگر ضایعه نمرده‌اند، شانس خوبی برای بهبود عملکرد کلیه دارند مگر اینکه بیماری کلیه در زمان صدمه

محکم نگاه می‌دارند، سبب جداشدن آنها از غشاهای پایه و ریزش آنها درون ادرار می‌شود. اگر انبارشدن بقایای توبولی بر روی هم کافی باشد، می‌تواند جریان خروجی ادرار را ببندد (انسداد در اثر قالب‌ها)، که سبب افزایش فشار داخل توبولی و بنابراین کاهش GFR می‌گردد. به علاوه، مایعات ناشی از توبول‌های تخریب شده ممکن است به داخل بافت بینابینی نشت کنند، و سبب افزایش فشار بافت بینابینی و کلاپس توبول‌ها گردند. سلول‌های توبولی دچار ایسکمی، کموکاین‌ها، سیتوکین‌ها و مولکول‌های چسبندگی از قبیل P. سلکتین تولید می‌کنند که سبب فراخوانی لکوسیت‌ها گشته و می‌توانند در تخریب بافتی شرکت کنند (التهاب بافت بینابینی).

آسیب کلیوی ایسکمیک با تغییرات همودینامیک شدید که سبب کاهش GFR می‌شود نیز مشخص می‌گردد. مهمترین آنها **انقباض عروق** داخل کلیوی است، که سبب کاهش جریان پلاسمایی گلومرولی شده و نیز تحویل اکسیژن به توبول‌ها در مدولای خارجی (قوس صعودی ضخیم و قسمت مستقیم لوله نزدیک) را کاهش می‌دهد (شکل ۱۷-۱۳). اگرچه تعدادی از راه‌های انقباض عروقی در این پدیده مسئول شناخته شده‌اند (مثلاً رنین - آنژیوتانسین، ترومبوکسان A2، فعالیت عصبی سمپاتیک)، نظریه فعلی این است که انقباض عروقی در اثر آسیب اندوتلیال غیرکننده ایجاد شده که منجر به افزایش آزاد شدن تنگ‌کننده عروق اندوتلیال - اندوتلین - و کاهش تولید گشادکننده عروقی - اکسید نیتریک و پروستاگلاندین - می‌شود. در نهایت، برخی رویدادها به اثر مستقیم ایسکمی یا توکسین‌ها بر روی گلومرول اشاره دارند که باعث کاهش سطح مؤثر فیلتراسیون گلومرولی می‌شود.

علاوه بر انقباض عروقی، پاتوژنز ATI ممکن است شامل آپوپتوز و نکروز سلول‌های توبولی باشد. سلول‌های مرده ممکن است یک واکنش التهابی را تحریک کنند (فصل ۲) که باعث تشدید آسیب توبولی و اختلالات عملکردی شود.

ریخت‌شناسی

ATI ایسکمیک با ضایعاتی در قسمت‌های مستقیم توبول پروگزیمال و بازوی صعودی ضخیم مشخص می‌شود، ولی هیچ قسمتی از لوله نزدیک یا دور وجود ندارد که مصون باشد. آسیب‌های توبولی مختلفی وجود دارد که عبارتند از: محوشدن حاشیه مسواکی لوله نزدیک، ایجاد تاول و ریزش سلول‌های حاشیه مسواکی، واکوئولیزاسیون سلول‌ها و

پاتوزنز

لازم به ذکر است که بسیاری از بیماری‌های کلیوی سبب افزایش فشارخون می‌شوند، که به نوبه خود با آرتریونفرواسکلروز همراه می‌باشد. بنابراین، این ضایعه کلیوی اغلب بر روی سایر بیماری‌های اولیه کلیه اضافه می‌گردد. تغییرات مشابهی در شرایین و آرتریول‌ها در افرادی که میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک دارند، دیده می‌شود. اینکه آیا افزایش فشارخون باعث آرتریونفرواسکلروز می‌شود، یا آسیب خفیف اولیه در عروق ریز کلیوی باعث افزایش فشارخون می‌شود که به نوبه خود اسکروز را تسریع می‌نماید - نامشخص می‌باشد. مطالعات اخیر، بر جهشی در ژن آپولیپوپروتئین L1 (همان ژنی که در افزایش خطر ابتلا به FSGS دلالت دارد) دلالت دارد که به شدت با شیوع بالای آرتریونفرواسکلروز در آمریکایی‌های آفریقایی تبار مرتبط است. ساز و کارهای افزایش خطر بیماری کلیوی، نامشخص می‌باشد، اما این جهش، محافظتی بر علیه بیماری تریپانوزومی را به وجود می‌آورد، بنابراین شیوع آن ممکن است تحت تأثیر انتخاب طبیعی قرار گیرد.

ریخت‌شناسی

کلیه‌ها در ظاهر به صورت متقارن آتروفیه می‌شوند، و هر کدام وزنی بین ۱۱۰ تا ۱۳۰ گرم دارند. به طور معمول، سطوح کلیه، دانه‌دانه شدن ظریف و منتشر را نشان می‌دهد که مشابه چرم دباغی نشده^(۲) است. از نظر میکروسکوپی، تغییرات آناتومیک پایه شامل افزایش ضخامت هیالین دیواره سرخرگهای کوچک و سرخرگچه‌ها است، که موسوم به آرتریولواسکلروز هیالین می‌باشد. این ضایعه به صورت افزایش ضخامت همگن و صورتی رنگ هیالین به قیمت کوچک شدن مجرای عروقی و محو شدن جزئیات عناصر سلولی زیرین ظاهر می‌یابد (شکل ۱۸-۱۳). کوچک شدن قطر مجرا سبب کاهش قابل توجه جریان خون در عروق مبتلا شده و منجر به ایسکمی در اندام مورد خون‌رسانی می‌گردد. تمام ساختمان‌های کلیه آتروفی ایسکمیک را نشان می‌دهند. در موارد شدید آرتریونفرواسکلروز، کلافه‌های گلومرولی اسکروزه می‌گردند. آتروفی توپولار منتشر و فیبروز بینابینی دیده می‌شود. غالباً ارتشاح لنفوسیتی مختصری در بافت بینابینی دیده می‌شود. در عروق خونی بزرگتر (سرخرگهای قوسی و بین‌لوبی) دوتایی شدن لامینای الاستیک داخلی به همراه

حاد وجود داشته باشد. در آنهایی که بیماری کلیه را از قبل داشته‌اند، بهبود کامل کمتر قطعی است، و در طول زمان پیشرفت به سوی بیماری کلیه مرحله انتهایی، متأسفانه بسیار شایع است.

خلاصه

آسیب حاد توبولی

- ATI شایع‌ترین علت آسیب حاد کلیه است. تظاهرات بالینی آن عبارتند از اختلالات الکترولیتی، اسیدوز، اورمی، و علائم اضافه بار مایع، اغلب به همراه اولیگوری.
- ATI در اثر آسیب ایسکمیک یا توکسیک توبول‌های کلیوی ایجاد شده و همراه با انقباض عروقی داخل کلیوی بوده که منجر به کاهش GFR و کاهش انتقال اکسیژن و مواد مغذی به سلول‌های اپیتلیوم توبولی می‌گردد.
- ATI از نظر ریخت‌شناسی با آسیب یا نکروز قسمت‌هایی از لوله‌ها (مخصوصاً لوله نزدیک)، قالب‌های پروتئینی در لوله‌های دور و خیز بافت بینابینی مشخص می‌گردد.

بیماری‌های درگیرکننده عروق خونی

تقریباً تمام بیماری‌های کلیوی، عروق خونی کلیه را به طور ثانویه درگیر می‌کنند. بیماری‌های عروقی سیستمیک، مثل انواع مختلف واسکولیت (vasculitis)، می‌توانند عروق خونی کلیوی را درگیر کنند، و اغلب آثار بیماری بر کلیه از نظر بالینی بسیار مهم است (فصل ۹ را ببینید). کلیه در بیماری‌زایی هر دو شکل افزایش فشارخون اولیه و ثانویه دخیل است. این بخش، ضایعات کلیوی که با افزایش فشارخون بدخیم و خوش‌خیم همراهند را پوشش می‌دهد.

آرتریونفرواسکلروز

(Arterionephrosclerosis)

آرتریونفرواسکلروز، اصطلاحی است که برای افزایش ضخامت و اسکروز دیواره‌های شریانی و تغییرات کلیوی همراه با افزایش فشارخون استفاده می‌شود. تغییر مشخصه ریخت‌شناسی آرتریول‌های کوچک را درگیر می‌کند و آرتریولواسکلروز هیالین^(۱) نام دارد. درجاتی از آرتریونفرواسکلروز، اگرچه بصورت خفیف، در اتوپسی بسیاری از افراد فوت شده بالای ۶۰ سال دیده می‌شود. تعداد و شدت ضایعات در تمام سنین در حضور افزایش فشارخون افزایش می‌یابد.

1- hyaline arteriolosclerosis

2- grain leather

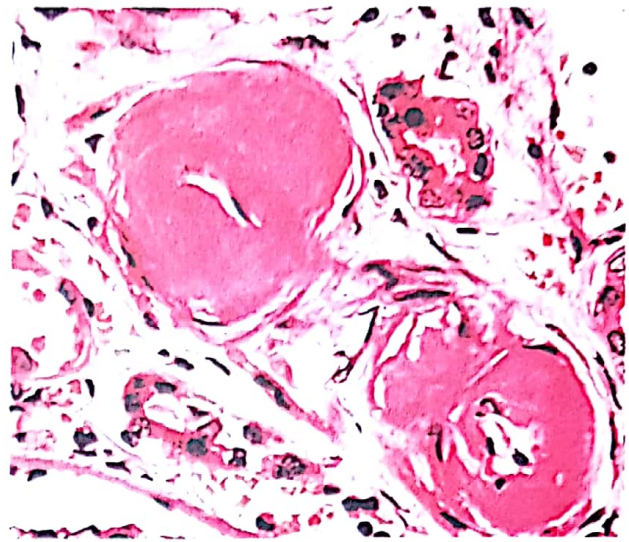
پاتوزنز

اساس این چرخش و بدتر شدن بیمار مبتلا به افزایش فشار خون مشخص نیست، ولی توالی زیرین پیشنهاد می‌شود. به نظر می‌رسد حادثه اولیه شکلی از آسیب عروقی کلیوی باشد. شایعترین عامل آن افزایش فشارخون طولانی مدت می‌باشد که سبب ایجاد آسیب در دیواره سرخرگچه‌ها شده و در نتیجه افزایش نفوذپذیری عروق کوچک به فیبرینوزن و سایر پروتئینهای پلاسمایی، به همراه آسیب اندوتلیال، و رسوب پلاکتها ایجاد می‌گردد. این مسأله به ظهور نکروز فیبرینوئید سرخرگچه‌ها و سرخرگهای کوچک و ترومبوز داخل عروقی منجر می‌گردد. عوامل جهش‌زا از پلاکت (مثلاً فاکتور رشد پلاکتی) و پلازما سبب هیپرپلازی اینتیمای عروق می‌شود، که باعث آرتریولواسکلروز هیپرپلاستیک شده که مختص آسیب سازمان یافته افزایش فشارخون بدخیم بوده و از نظر ریخت‌شناسی مشابه میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک می‌باشد (مطلب بعدی را ببینید) و سبب بسته شدن بیشتر مجرا می‌گردد. کلیه به شدت ایسکمیک می‌شود و با درگیری شدید سرخرگچه اوران کلیوی، دستگاه رنین آنژیوتانسین شدیداً تحریک می‌گردد. این عمل به نوبه خود چرخه خود تشدید شونده‌ای را ایجاد می‌کند که در آن آنژیوتانسین II سبب انقباض عروقی داخل کلیوی می‌شود، و در نتیجه ایسکمی کلیوی همراه، سبب تداوم ترشح رنین می‌شود. سطح آلدوسترون نیز بالا می‌رود، و احتباس نمک حاصله افزایش فشارخون را تشدید می‌کند.

ریخت‌شناسی

کلیه ممکن است اندازه طبیعی داشته باشد و یا کمی چروکیده باشد که بستگی به شدت و مدت بیماری افزایش فشارخون دارد. خونریزی‌های کوچک، سرسوزنی و نقطه‌ای در سطح کورتکس دیده شده که ناشی از پارگی سرخرگچه‌ها یا مویرگهای گلومرولی است، و به کلیه‌ها نمای خاص گزش کک^(۱) را می‌دهد.

تغییرات میکروسکوپی، معرف خصوصیات آسیب‌شناختی است که قبلاً شرح داده شد. آسیب عروق کوچک با نکروز فیبرینوئید سرخرگچه‌ها مشخص می‌شود (شکل ۱۹۸-۱۳) جدار عروق نمایی همگن و گرانولار انژیونوفیلی داشته که جزئیات زیرین را می‌پوشاند. در



شکل ۱۸-۱۳. نفرواسکلروز خوش‌خیم. نمای با بزرگ نمایی بالای دو آرتریول با رسوب هیالین که نشان‌دهنده افزایش ضخامت دیواره‌ها و تنگی مجرا می‌باشد.

افزایش ضخامت فیبروی مدیا (هیپرپلازی فیبروالاستیک) و زیر انتیما دیده می‌شود.

سیر بالینی

این ضایعه کلیوی به جز در افراد حساس مثل سیاهپوستان آمریکایی، که در آنها ممکن است باعث اورمی و مرگ گردد، به تنهایی به ندرت سبب آسیب شدید کلیوی می‌شود. معه‌ذا، تمام بیماران مبتلا به این ضایعه، معمولاً برخی اختلالات عملکردی مثل فقدان توانایی تغلیظ یا کاهش متغیر GFR را نشان می‌دهند. درجات خفیفی از پروتئینوری یافته شایعی است.

افزایش فشارخون بدخیم

افزایش فشارخون بدخیم که به صورت فشارخون معمولاً بیشتر از $\frac{2}{130}$ mmHg تعریف می‌شود - در ایالات متحده شیوع بمراتب کمتری از آنچه افزایش فشارخون "خوش‌خیم" نامیده می‌شود دارد، و فقط در حدود ۵٪ بیماران دچار فشارخون بالا دیده می‌شود. این مساله می‌تواند بطور خودبخودی (بدون فشارخون بالای قبلی) دیده شود یا ممکن است در بیماری که فشارخون بالای مختصری دارد به صورت ناگهانی دیده شود. شیوع افزایش فشارخون بدخیم در کشورهای کمتر توسعه یافته، بالاتر است.

1- Flea-bitten

- سندرم همولیتیک اورمیک (HUS) دوران کودکی
- اشکال متنوعی از HUS بزرگسالان
- پورپورای ترومبوتیک ترومبوسایتوپنیک (TTP)
- داروهای گوناگون
- افزایش فشارخون بدخیم یا اسکرودرما

پاتوژنز

عوامل بیماری‌زای اصلی در میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک، فعال شدن اندوتلیال (ناهنجاری غالب در HUS) و فعال شدن و تجمع پلاکتی (که در TTP غالب است) می‌باشند. هر دوی اینها ممکن است در اثر برخی آسیب‌های خارجی و جهش‌های ارثی ایجاد گردند، و با هم باعث ترومبوز گسترده عروق کوچک که علامت مشخصه این بیماری‌هاست، می‌گردند.

- از بین سندرم‌های کلیوی مرتبط با میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک، HUS کودکان بهتر از همه شناخته شده است. در ۷۵٪ موارد، بیماری به دنبال عفونت روده‌ای با *E. coli* مولد شیگا توکسین، مانند اپیدمی حاصل از مصرف گوشت چرخ کرده آلوده (مثلاً در همبرگرها) و عفونت با *شیگلا دیسانتری نوع ۱* ایجاد می‌شود. بیماری‌زایی این سندرم مربوط به آثار شیگا توکسین بوده که به وسیله نوتروفیل‌ها در گردش خون حمل می‌شود. سلول‌های اندوتلیوم گلوبمرول‌های کلیوی هدف هستند زیرا گیرنده غشایی این توکسین را بروز می‌دهند. این توکسین اثرات متعددی بر اندوتلیوم دارد که عبارتند از افزایش چسبندگی لکوسیت‌ها، افزایش تولید اندوتلین و فقدان اکسید نیتریک اندوتلیال (که هر دو مورد عامل انقباض عروقی هستند)، و آسیب اندوتلیوم (که مورد آخر در حضور سایتوکاین‌هایی مانند فاکتور نکروزدهنده تومور ایجاد می‌شود). سم وارد سلول نیز شده و مستقیماً منجر به مرگ سلولی می‌گردد. آسیب اندوتلیوم حاصل، سبب ترومبوز شده که در مویرگ‌های گلوبمرولی، سرخرگچه‌های اوران و سرخرگ‌های بین لوبولی برجسته‌تر و همراه با انقباض عروقی بوده و منجر به نمای شاخص میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک می‌شود.

● ۱۰٪ موارد HUS کودکان به دنبال اسهال ناشی از باکتری تولیدکننده شیگاتوکسین رخ نمی‌دهد، در تعدادی از این بیماران پروتئین‌های تنظیم‌کننده کمپلمان (مثل فاکتور H) به دلیل جهش غیرفعال شده و امکان فعال شدن کنترل نشده کمپلمان پس از آسیب‌های خفیف عروقی فراهم می‌شود. این شرایط باعث تسریع تولید ترومبوز می‌گردد.

● HUS بزرگسالان. در HUS معمولی (اپیدمیک،

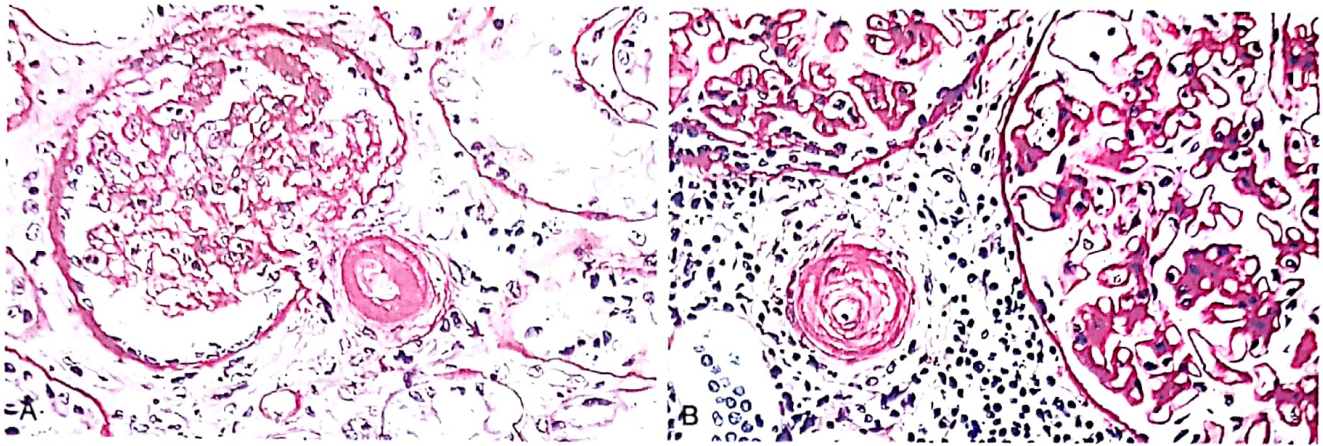
سرخرگ‌های بین لوبولی و آرتریول‌های بزرگتر، تزاید سلول‌های انتیمائی پس از آسیب حاد نمایی شبیه پوست پیاز ایجاد می‌کند (شکل ۱۹B-۱۳). این اسم به دلیل قرار گرفتن متحدالمرکز سلول‌هایی است که منشاء آنها عضلات صاف انتیما می‌باشد، اگرچه این مساله کاملاً اثبات نشده است. این ضایعه که آرتریولواسکلروز هیپرپلاستیک نامیده می‌شود، سبب باریک شدن درخور توجه سرخرگچه‌ها و سرخرگ‌های کوچک شده تا حدی که سبب بسته‌شدن کامل آنها می‌شود. نکروز می‌تواند گلوبمرول‌ها را نیز دچار کند. داخل گلوبمرول‌ها و سرخرگچه‌های نکروزه لخته‌های کوچک دیده می‌شود. ضایعات مشابهی در بیماران دچار میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک حاد (بعداً توضیح داده می‌شود)، و در بیماران دچار اسکرودرما در بحران کلیوی دیده می‌شود.

سیر بالینی

سندرم کامل افزایش فشارخون بدخیم با ادم پایی، انسفالوپاتی، اختلالات قلبی عروقی، و نارسائی کلیوی مشخص می‌شود. اغلب علایم اولیه مرتبط با افزایش فشار داخل مغز است و شامل سردرد، تهوع، استفراغ، اختلال بینایی و به ویژه ایجاد اسکوتوما - یا نقطه‌های جلوی چشم - می‌باشد. در شروع افزایش ناگهانی فشارخون، پروتئینوری شدید و هماچوری میکروسکوپی، و گاهی ماکروسکوپی، داریم ولی عملکرد کلیه تغییر قابل توجهی ندارد. معده، به زودی آسیب حاد کلیه ایجاد می‌گردد. این سندرم یک اورژانس واقعی پزشکی است که نیازمند درمان سریع و شدید ضدفشارخون است تا از بروز ضایعات کلیوی برگشتناپذیر اجتناب شود. حدود ۵۰٪ بیماران حداقل ۵ سال زنده می‌مانند و این مدت در حال افزایش است. ۹۰٪ علل مرگ، اورمی بوده و ۱۰٪ باقی را خونریزی مغزی یا نارسائی قلبی تشکیل می‌دهند.

میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک

همانطور که در فصل ۱۱ شرح داده شد، واژه میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک به ضایعاتی که در سندرم‌های بالینی مختلفی دیده می‌شوند، اطلاق می‌گردد که مشخصه ریخت‌شناسی آنها ترومبوز گسترده در عروق کوچک (Microcirculation) بوده، و از نظر بالینی با آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک، ترومبوسیتینی و در برخی موارد نارسائی کلیوی تظاهر می‌کنند. شایع‌ترین علل میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک شامل این موارد می‌باشند:



شکل ۱۹-۱۳. هیپرتانسیون بدخیم، A، نکروز فیبرینوئید سرخرگ آوران (رنگ آمیزی پریودیک اسید - شیف PAS). B، آرتریولواسکلروز هیپرپلاستیک (ضایعات پوست پیازی).

کلاسیک به همراه ترومبوزهای فیبرین عمدتاً در گلوبولرها دیده می شود که در موارد شدید به سرخرگچه ها و سرخرگ های بزرگتر گسترش می یابند. ممکن است نکروز کورتیکال وجود داشته باشد. تغییرات ریخت شناسی ناشی از آسیب اندوتلیوم در گلوبولرها عبارتند از پهن شدن فضای زیر اندوتلیوم مویرگ های گلوبولی، دوتایی شدن یا تکه تکه شدن GBM، و لیز سلول های مزانژیوم به همراه از بین رفتن تمامیت مزانژیوم. در صورت ازمان، گلوبولرها دچار اسکار می شوند.

سیر بالینی

این بیماری به صورت معمول به دنبال یک دوره مقدماتی بیماری گوارشی یا شبه آنفولانزایی و به صورت ناگهانی ظاهر می شود و مشخصه آن تظاهرات خونریزی دهنده (به ویژه هماتمز و ملنا)، الیگوری شدید، هماچوری و آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک و (در برخی از بیماران) تظاهرات بارز نورولوژیک می باشد. این بیماری از علل عمده آسیب حاد کلیه در کودکان است. در صورت درمان صحیح آسیب حاد کلیه با دیالیز، اکثر بیماران ظرف چند هفته بهبود می یابند با این حال، پیش آگهی طولانی مدت (بیش از ۲۵-۱۵ سال) در همه موارد مطلوب نیست، زیرا در حدود ۲۵٪ کودکان در نهایت نارسایی کلیوی به صورت پیامدی از اسکار ثانویه ایجاد می گردد. اگرچه HUS و TTP، در برخی تظاهرات بالینی مانند آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک و ترومبوسایتوپنی هم پوشانی دارند، درگیری غالب TTP در اغلب اوقات در سیستم عصبی مرکزی است و کلیه ها با شیوع کمتری به نسبت HUS درگیر می شوند.

کلاسیک، اسهال (+)، شروع راه اندازی آسیب اندوتلیال و فعال شدن آن معمولاً یک توکسین شبه شیگاست، در حالی که در اشکال ارثی HUS غیرتیپیک، به نظر می رسد علت آسیب اندوتلیال فعال شدن بیش از حد و نامناسب کمپلمان باشد. بسیاری از سایر انواع برخورد ها و شرایط، شامل مسمومیت های دارویی، گاهی می توانند یک تصویر شبه HUS ایجاد نمایند که احتمالاً توسط آسیب به اندوتلیوم می باشد.

● **TTP**، اغلب به وسیله یک نقص اکتسابی در تجزیه پروتولیتیک فاکتور ون ویلبراند (vWF) در اثر اتوآنتی بادی ها، یا نادرتر، یک نقص ارثی مانند آنچه در TTP خانوادگی دیده می شود (فصل ۱۱) ایجاد می گردد. اتوآنتی بادی های پاتوژن، چه در زمینه خودایمنی یا ناشی از دارو، به طور معمول بر علیه ADAMTS 13 (یک دیس اینتگرین و متالوپروتئاز با بخش هایی شبه ترومبوسپوندين) ایجاد می شوند، که یک پروتئاز پلاسمایی است که مولتی مرهای vWF را به اندازه های کوچکتری می شکافد. اتصال اتوآنتی بادی به ADAMTS 13 سبب فقدان عملکرد و افزایش سطح مولتی مرهای بزرگ vWF در جریان خون می شود، که به نوبه خود می توانند پلاکت ها را خودبخود فعال سازند و سبب تجمع پلاکتی و ترومبوز شوند. نقایص ژنتیکی در ADAMTS 13 باعث طرح بیماری مشابهی می گردند.

ریخت شناسی

در HUS کودکان، ضایعات میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک

در چنین کلیه‌هایی غیرممکن است. همچنین، فیبروز بینابینی واضحی هم وجود دارد، که با آتروفی و از بین رفتن بسیاری از توپول‌ها در کورتکس، و تحلیل و از دست رفتن قسمت‌هایی از شبکه مویرگی اطراف توپولی همراه می‌باشد. شریان‌های کوچک و متوسط، معمولاً دیواره ضخیم به همراه مجرای باریک، ثانویه به افزایش فشارخون پیدا می‌کنند. انفیلتراسیون لنفوسیتی (و، به ندرت، پلاسماسل) در بافت فیبروتیک بینابینی وجود دارد. به دنبال پیشرفت آسیب به تمامی ساختارها، تشخیص اینکه آیا ضایعه اولیه گلودرولی، عروقی، توپولی، یا بینابینی بوده است، ممکن است مشکل باشد. چنین کلیه‌هایی که به طور واضح و برجسته‌ای آسیب دیده‌اند، **کلیه‌های مرحله انتهایی**^(۱) نامیده شده‌اند.

سیر بالینی

بیماری مزمن کلیه، ممکن است گاهی به طور بی‌سر و صدا ایجاد گردد و تنها در دوره‌ای دیررس پس از شروع نارسایی کلیوی کشف گردد. به طور رایج، بیماری کلیه در ابتدا به وسیله کشف پروتئینوری، افزایش فشارخون، یا ازوتمی در بررسی معمول پزشکی شناسایی می‌گردد. یافته‌های ویژه بیماری، ممکن است مقدم بر بروز بیماری مزمن کلیه باشند. در بیمارانی که بیماری گلودرولی باعث سندرم نفروتیک شده باشد، همان طور که گلودرول‌ها دچار تغییرات اسکروز می‌شوند، راه برای از دست رفتن پروتئین به طور پیشرونده‌ای بسته می‌شود، و بنابراین سندرم نفروتیک در بیماری پیشرفته‌تر، شدت کمتری پیدا خواهد کرد. هر چند درجاتی از پروتئینوری، در تقریباً تمامی موارد وجود دارد. افزایش فشارخون بسیار شایع است، و اثرات آن ممکن است بر تصویر بالینی غالب گردد. اگرچه، هماچوری میکروسکوپی معمولاً وجود دارد، در این مرحله دیررس ادرار خونی واضح ناشایع است.

بدون درمان، پیش‌آگهی ضعیف است؛ پیشروی بی‌رحمانه به سوی اورمی و مرگ یک قانون است. میزان پیشروی، به شدت متغیر است.

بیماری‌های کیستیک کلیه

بیماری‌های کیستیک کلیه گروهی ناهمگون متشکل از اختلالات ارثی، تکاملی و اکتسابی می‌باشند. این بیماری‌ها به

خلاصه

بیماری‌های عروقی کلیه

- آرتریونفرواسکلروز: آسیب کلیوی مزمن و پیشرونده همراه با افزایش فشارخون است. تظاهرات مشخصه، آرتریولواسکلروز هیالن و تنگ شدن مجرای عروقی و در نتیجه ایجاد آتروفی کورتکس می‌باشند.
- افزایش فشارخون بدخیم: آسیب حاد کلیوی همراه با افزایش شدید فشارخون می‌باشد. سرخرگ‌ها و سرخرگچه‌ها دچار نکروز فیبرینوئید و هیپرپلازی سلول‌های عضلات صاف می‌شوند؛ خونریزی‌های نقطه‌ای روی سطح کورتکس وجود دارد.
- میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک: اختلالاتی که با ترومبوزهای فیبرینی در گلودرول‌ها و عروق کوچک مشخص شده و منجر به آسیب حاد کلیه می‌گردند. HUS کودکان معمولاً به دلیل آسیب اندوتلیال ناشی از یک توکسین E. coli ایجاد می‌گردد. TTP، اغلب به دلیل نقایص عامل فون ویلبراند ایجاد شده که منجر به ترومبوز بیش از حد همراه با مصرف پلاکت‌ها می‌گردد.

بیماری مزمن کلیه

بیماری مزمن کلیه، نتیجه اسکار پیشرونده در اثر هرگونه بیماری کلیوی است. تغییراتی در عملکرد نفرون‌های باقیمانده‌ای که به طور اولیه سالمند، نهایتاً منجر به عدم تطابق گشته و سبب اسکار بیشتر می‌گردد. این مسأله، سرانجام به کلیه مرحله نهایی منتج می‌شود که در آن گلودرول‌ها، توپول‌ها، بافت بینابینی و عروق، صرف‌نظر از محل اولیه آسیب اسکروزه می‌شوند. علی‌رغم اینکه بیماری با دیالیز یا پیوند درمان می‌گردد، مرگ در اثر اورمی روی می‌دهد.

ریخت‌شناسی

به طور کلاسیک، کلیه‌ها به طور متقارن چروک شده‌اند، و سطوح آنها زمانی که اختلال زمینه‌ای عروق خونی و گلودرول‌ها را درگیر سازد، قرمز-قهوه‌ای و به طور منتشر گرانولر می‌شود. کلیه‌هایی که در اثر پیلونفریت مزمن آسیب می‌بینند، به طور معمول درگیری غیریکنواخت و اسکارهای عمیق دارند. از نظر میکروسکوپی، نمایی که در تمامی موارد مشترک است، اسکار پیشرفته گلودرول‌هاست که گاه‌ها تا میزان اسکروز کامل پیش می‌رود (شکل ۲۰-۱۳). این محوشدن گلودرول‌ها، نقطه انتهایی خیلی از بیماری‌هاست، امکان تشخیص قطعی طبیعت ضایعه اولیه

بیماری کلیه پلی‌کیستیک اتوزومی غالب (نوع بالغین)

مشخصه بیماری کلیوی پلی‌کیستیک بالغین (Autosomal Dominant (Adult) Polycystic Kidney Disease) کیست‌های متعدد بزرگ شونده‌ای است که هر دو کلیه را دربرگرفته و در نهایت پارانشیم بین آن را از بین می‌برند. این بیماری در یک نفر از هر ۱۰۰۰-۵۰۰ نفر دیده شده و علت ۱۰٪ موارد بیماری مزمن کلیوی است. این بیماری از نظر ژنتیکی هتروژن است. بیماری با توارث حداقل یکی از دو ژن اتوزوم غالب که نفوذپذیری ژنی بالا دارند ایجاد می‌شود. در ۸۵ تا ۹۰٪ خانواده‌ها، ژن ناقص، *PKD1* بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۶ است. این ژن یک پروتئین بزرگ (۴۶۰-kDa) و پیچیده مرتبط با غشاء سلولی، به نام پلی‌سیستین ۱، را کدگذاری می‌کند.

پاتوژنز

ملکول پلی‌سیستین اساساً خارج سلولی است و دارای مناطق مشابه پروتئین‌هایی است که در چسبندگی سلول به سلول و یا سلول به ماتریکس نقش دارند (مثلاً نواحی که به کلاژن، لامینین و فیبرونکتین متصل می‌شوند) البته شامل نواحی دیگر، مثل نواحی که به تیروزین فسفاتاز گیرنده متصل می‌شوند، هم می‌باشند. پلی‌سیکلین‌ها در سیلیای اولیه سلول‌های توبولی جایگزین شده‌اند که مشابه نفروسیستین مرتبط با بیماری کیستیک مدولاری - که در ادامه توضیح داده می‌شود - می‌باشند. بنابراین تصور می‌شود که بیماری‌های کیستیک کلیه، نوعی از سیلیوپاتی باشند. سیلیا، ارگان‌های مو ماندی هستند، که از سطح اپیکال سلول‌های توبولی به درون مجرا برجسته می‌شوند، جایی که به عنوان حسگرهای مکانیکی جریان مایعات عمل می‌کنند. شواهد فعلی پیشنهاد می‌کنند که جهش‌های پلی‌سیستین، نقایصی در حسگرهای مکانیکی ایجاد می‌کنند که مسیر پیغام‌دهی رو به پایین مرتبط با جریان ورودی کلسیم را تغییر داده و باعث بی‌نظمی در قطبیت سلولی، تکثیر سلولی، و چسبندگی سلول به سلول و سلول به ماتریکس می‌گردند. جالب است بدانیم که اگرچه جهش‌های رده زایای ژن *PKD1* در تمام سلول‌های توبولی کلیوی فرد مبتلا موجود است، ولی فقط در برخی توبول‌ها کیست ایجاد می‌شود. توضیح این مساله چنین است که هر دو آلل *PKD1* باید از دست بروند تا کیست ایجاد شود. لذا، مثل ژن‌های سرکوب‌کننده تومور، ضربه «سوماتیک ثانویه‌ای» (somatic hit) لازم است تا بیماری آشکار شود. ژن *PKD2*، که مسوول ۱۵-۱۰٪ موارد بیماری

دلایل زیر اهمیت دارند:

- شیوع نسبتاً فراوانی داشته و مشکلات تشخیصی برای پزشک، رادیولوژیست و پاتولوژیست ایجاد می‌کنند.
 - برخی از انواع آن، مثل کلیه پلی‌کیستیک بالغین، از علل عمده نارسایی مزمن کلیوی هستند.
 - کیست‌های ساده، می‌توانند گاهی با تومورهای بدخیم اشتباه می‌شوند.
- عقیده فعلی در مورد پاتوفیزیولوژی بیماری‌های کیستیک ارثی وجود نقص زمینه‌ای در مجموعهٔ مژکی - سنترزومی سلول‌های اپیتلیال توبولی می‌باشد. این نقایص می‌توانند با جذب مایع یا بلوغ سلولی تداخل کرده و در نتیجه ایجاد کیست نمایند. یک مرور کوتاه بر کیست‌های ساده، شایع‌ترین شکل، در زیر وجود دارد، که با بحث جزئیات بیشتری در مورد بیماری پلی‌کیستیک کلیه ادامه می‌یابد.

کیست‌های ساده

کیست‌های ساده، که معمولاً بی‌ضرر می‌باشند به صورت فضا‌های کیستیک متعدد یا منفرد در اندازهٔ متفاوت دیده می‌شوند. معمولاً ۵-۱ سانتی‌متر قطر داشته، شفاف، پوشیده با غشاء نازک، خاکستری و براق و محتوی مایع شفاف می‌باشند. در بررسی میکروسکوپی این غشاء‌ها از یک لایه پوشش مکعبی یا مکعبی صاف که در بسیاری از موارد کاملاً آتروفیه هستند تشکیل شده‌اند. کیست‌ها معمولاً محدود به کورتکس هستند. ندرتاً، کیست‌های بزرگ و حجیم که تا ۱۰ سانتیمتر قطر دارند یافت می‌شوند.

کیست‌های ساده یافته شایعی در بررسی پس از مرگ را تشکیل می‌دهند که اهمیت بالینی ندارند. اهمیت اصلی کیست‌ها، افتراق آنها از تومورهای کلیوی، هنگام یافتن اتفاقی آنها یا حین بررسی خونریزی و درد می‌باشد. در یافته‌های رادیوگرافیک، برخلاف تومورهای کلیوی، این کیست‌ها حاشیه صاف دارند، و تقریباً در تمام موارد بدون عروق بوده و در سونوگرافی سیگنال مایع به جای بافت توپر ایجاد می‌کنند.

کیست‌های اکسایبی ناشی از دیالیز، در کلیه بیماران با بیماری کلیوی مرحله انتهایی که تحت دیالیز طولانی‌مدت بوده‌اند، رؤیت می‌گردند. آنها هم در کورتکس و هم مدولا دیده شده و می‌توانند خونریزی کرده، و سبب هم‌اچوری شوند. ندرتاً، آدنوم کلیوی و حتی آدنوکارسینوم پاپیلری در جدار این کیست‌ها ایجاد می‌شود.

باعث آتروفی ایسکمیک بافت کلیوی مابین می‌شود. مقداری پارانشیم طبیعی، ممکن است در بین کیست‌ها پراکنده باشد. شواهد دال بر اضافه‌شدن افزایش فشارخون یا عفونت، شایع است. کیست‌های کبدی بدون علامت در $\frac{1}{3}$ بیماران روی می‌دهد.

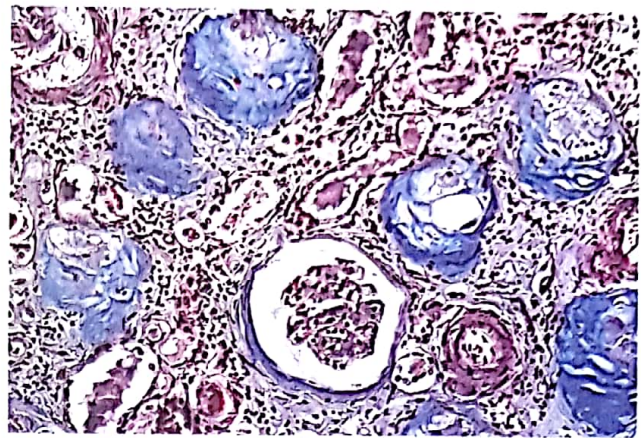
سیر بالینی

معمولاً کلیه پلی‌کیستیک بالغین تا دهه چهارم زندگی علامتی ندارد، و در این زمان کلیه‌ها کاملاً بزرگ شده‌اند. البته تشکیل کیست‌های کوچک در نوجوانی شروع می‌شود. شایع‌ترین شکایت بیماران درد پهلو است یا به صورت احساس سنگینی و کشیدگی پهلو تظاهر می‌یابد. اتساع حاد کیست، در اثر خونریزی داخل کیست یا انسداد، سبب درد بسیار شدید می‌شود. گاهی اوقات بیماری به طور اتفاقی با لمس توده شکمی مشخص می‌شود. اغلب هماچوری واضح و متناوب رخ می‌دهد. مهم‌ترین عوارض، عبارتند از افزایش فشارخون و عفونت ادراری که علت آن آثار مخرب کیست‌ها بر عملکرد مرزی کلیه‌ها می‌باشد. فشارخون با شدت‌های مختلف در حدود ۷۵٪ بیماران دیده می‌شود. آنوریسم کیسه‌ای حلقه ویلیس (فصل ۲۲) در ۳۰-۱۰٪ بیماران دیده شده، و با شیوع بالای خونریزی زیر عنکبوتیه همراه می‌باشد.

اگرچه بیماری در نهایت کشنده است، اما عاقبت بهتری از اکثریت موارد بیماری‌های مزمن کلیوی دارد. بیماری نسبتاً با ثبات بوده و با سرعت کمی پیشرفت می‌کند. بیماری کلیوی مرحله انتهایی در حدود ۵۰ سالگی رخ می‌دهد، ولی تفاوت‌های فراوانی در سیر این بیماری دیده شده، و حتی دوره زندگی نزدیک به طبیعی نیز گزارش شده است. بیمارانی که، بیماری آنها به سوی نارسایی کلیه پیش می‌رود، با پیوند کلیه درمان می‌شوند. مرگ، معمولاً در اثر اورمی یا عوارض فشارخون بالا ایجاد می‌شود.

بیماری کلیه پلی‌کیستیک اتوزومی مغلوب (نوع کودکان)

نوع کودکان بیماری پلی‌کیستیک کلیه یک اختلال نادر اتوزوم مغلوب است که از نظر ژنتیکی از بیماری پلی‌کیستیک بالغین متمایز است. تقریباً در ۱ مورد از ۲۰,۰۰۰ تولد زنده رخ می‌دهد. زیرگروه‌های پری‌ناتال، نوزادی، شیرخوارگی و نوجوانی، براساس سن ظهور و همراهی ضایعات کبدی تعریف شده‌اند. تمام انواع از جهش در ژن *PKHD1* که یک پروتئین گیرنده غشایی معروف به نام فیبروسیتین را کد می‌کند و روی بازوی کوتاه کروموزم



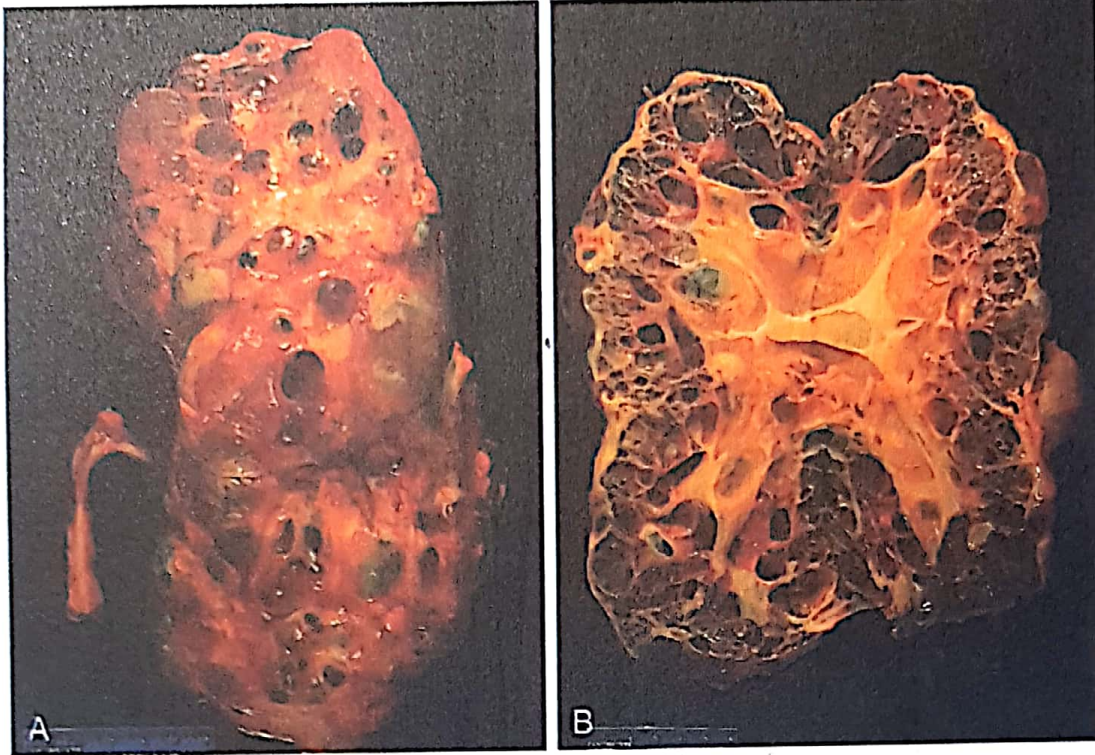
شکل ۲۰-۱۳. گلومرولونفریت مزمن. رنگ آمیزی ماسون تری کروم جایگزینی کامل تقریباً تمامی گلومرول‌ها را با کلاژن که به رنگ آبی درآمده را نشان می‌دهد.

است، روی کروموزوم ۴ قرار داشته و کدکننده پلی‌سیستین ۲ است که پروتئینی کوچکتر با وزن مولکولی ۱۱۰kD می‌باشد. پلی‌سیکلین ۲ به عنوان یک کانال غشایی نفوذپذیر به کلسیم عمل می‌کند، و همچنین در سیلیا بیان می‌شود. اگرچه پلی‌سیکلین‌های ۱ و ۲ از نظر ساختمانی مجزا هستند، ولی با تشکیل هترودیمرها با هم عمل می‌کنند. لذا جهش هر کدام از ژنها ایجاد فنوتیپ یکسانی می‌کند، ولی سرعت پیشرفت بیماری در بیماران دارای جهش *PKD2* در مقایسه با آنهایی که جهش *PKD1* دارند، آهسته‌تر می‌باشد.

ریخت‌شناسی

در بیماری کلیه پلی‌کیستیک اتوزومی غالب بالغین کلیه می‌تواند بسیار بزرگ شود، و حتی کلیه‌هایی تا وزن ۴ کیلوگرم نیز گزارش شده است. این کلیه‌های فوق‌العاده بزرگ کاملاً از روی شکم به صورت توده‌هایی که داخل لگن گسترش یافته‌اند قابل لمس هستند. در معاینه ظاهری به نظر می‌رسد که کلیه فقط از مجموعه‌ای از کیست‌های با اندازه‌های متغیر تشکیل شده که تا ۳-۴ سانتی‌متر قطر دارند و بین آنها پارانشیمی دیده نمی‌شود. این کیست‌ها از مایعی پر شده‌اند که می‌تواند شفاف، کدر یا خونی باشد (شکل ۲۱-۱۳).

کیست‌ها می‌توانند در هر سطحی از نفرون دیده شوند که از توبول تا لوله جمع‌آوری کننده متغیر بوده، و لذا پوشش متغیر و اغلب آتروفیک دارند. گاهی کپسول بومن در تشکیل کیست شرکت دارد، و در این موارد کلافه‌های گلومرولی در فضای کیست دیده می‌شوند. فشار کیست‌های منبسط شده



شکل ۲۱-۱۳. کلیه پلی‌کیستیک بالغین (اتوزومی غالب). که از سطح خارجی (A) و پس از برش (B) دیده می‌شود. کلیه کاملاً بزرگ بوده (به مقیاس سانتی متری دقت کنید) و کیست‌های متسع متعدد دارد.

سرعت در اثر نارسایی ریوی یا کلیوی فوت نمایند. بیمارانی که بعد از شیرخوارگی زنده می‌مانند، دچار سیروز کبدی می‌شوند (فیروز مادرزادی کبد).

۶ (6P) قرار دارد منشاء می‌گیرند. فیبروسیتین در سیلیای سلول‌های اپی‌تلیال توبولی یافت می‌شود، اما عملکرد آن نامشخص باقی مانده است.

بیماری‌های مدولا به همراه کیست‌ها

دو شکل مهم بیماری کیستیک که مدولا را درگیر می‌سازند، وجود دارد: کلیه با مدولای اسفنجی^(۱)، یک شکل نسبتاً شایع و معمولاً بی‌آزار بیماری بوده که گاه با نفرولیتاز همراه است و در اینجا بحث نمی‌شود و مجموعه بیماری کیستیک مدولاری - نفرونوفتیزیس^(۲)، که تقریباً همیشه با اختلال عملکرد کلیه همراه است.

مجموعه بیماری کیستیک مدولاری - نفرونوفتیزیس یکی از علل کم اهمیت داده شده بیماری مزمن کلیوی بوده که معمولاً در دوران کودکی شروع می‌شود. براساس زمان شروع، چهار شکل این مجموعه بیماری شناخته شده است: نفرونوفتیزیس شیرخواران، نوجوانان، جوانان و بیماری کیستیک مدولاری که بعداً در سن بزرگسالی ایجاد می‌شود. نوع نوجوانان (Juvenile)

ریخت‌شناسی

در بیماری پلی‌کیستیک اتوزوم مغلوب، کلیه دارای کیست‌های متعدد کوچک در کورتکس و مدولا بوده که نمای اسفنجی به کلیه می‌دهد. کانال‌های متسع و کشیده شده عمود به سطح کورتکس وجود دارند که به صورت کامل جانشین بافت‌های مدولا و کورتکس می‌شوند. کیست‌ها، دارای پوشش یک شکل سلول‌های مکعبی هستند، بنابراین می‌توان نتیجه گرفت منشاء آنها لوله‌های جمع‌آوری کننده می‌باشد. بیماری همیشه دوطرفه است. تقریباً در تمام موارد، کیست‌های متعدد با پوشش اپی‌تلیالی در کبد دیده می‌شوند که همراه تکثیر مجاری صفراوی پورت هستند.

سیر بالینی

اشکال پری‌ناتال و نوزادی شایع‌تر بوده و تظاهرات شدیدی در زمان تولد وجود دارد. شیرخواران کم‌سن‌تر ممکن است به

1- Medullary sponge kidney

2- Nephronophthisis-medullary cyst disease complex

خلاصه

بیماری‌های کیستیک

- بیماری کلیه پلی‌کیستیک بالغین یک بیماری با توارث اتوزومی غالب است که ناشی از جهش در ژن‌های کدکننده پلی‌سیستین ۱ یا ۲ می‌باشد. این بیماری مسئول ۱۰٪ موارد نارسایی مزمن کلیوی است. کلیه مبتلا ممکن است بسیار بزرگ و حاوی کیست‌های متعددی باشد.
- بیماری کلیه پلی‌کیستیک اتوزومی مغلوب (نوع کودکان) ناشی از جهش در ژن کدکننده فیبروسیتین می‌باشد. این شکل بیماری از نوع بالغین ناشایع‌تر بوده و قویاً با اختلالات کبدی همراهی دارد. کلیه‌ها حاوی کیست‌های متعدد کوچک می‌باشند.
- کمپلکس نفرونوفتیزیس - بیماری کیستیک مدولاری به عنوان یکی از علل بیماری کلیوی مزمن در کودکان و بالغین جوان شناخته شده است. این بیماری دارای توارث اتوزومی مغلوب ناشی از جهش ژن‌های متعددی است که پروتئین‌های سلول اپیتلیال به نام نفروسیتین را کد می‌کنند. این پروتئین‌ها در عملکرد سیلیاری دخیل می‌باشند. کلیه‌ها چروکیده و حاوی کیست‌های متعدد کوچک می‌باشند.

انسداد راه خروجی ادرار

سنگ‌های کلیوی

اورولیتیز عبارت است از تشکیل سنگ در هر سطحی از دستگاه جمع‌آوری ادراری، ولی لازم به ذکر است که سنگ‌ها اغلب در کلیه ایجاد می‌شوند. به طور شایعی روی می‌دهند، و تخمین زده شده است که با رسیدن به ۷۰ سالگی، ۱۱٪ از مردان و ۵/۶٪ از زنان در ایالات متحده، سنگ‌های کلیوی علامت‌دار را تجربه کرده‌اند. سنگ کلیوی علامت‌دار در مردها شایع‌تر است. بروز خانوادگی سنگ‌ها از مدتها پیش شناخته شده است.

پاتوژنز

سه نوع اصلی (عمده) سنگ وجود دارد.

- تقریباً ۸۰٪ از سنگ‌های کلیه از اگزالات کلسیم یا اگزالات کلسیم ترکیب شده با فسفات کلسیم تشکیل شده‌اند.
 - ۱۰٪ از منیزیم - آمونیوم - فسفات تشکیل شده‌اند.
 - ۶٪ تا ۹٪ سنگ‌های اسید اوریک یا سیستینی هستند.
- در تمامی موارد، یک ماتریکس ارگانیک از موکوپروتئین حضور دارد که تقریباً ۲/۵٪ از وزن سنگ را شامل می‌شود

شایع‌ترین شکل بوده و حدود ۲۰-۱۵٪ کودکان مبتلا به نفرونوفتیزیس نوجوانان، تظاهرات خارج کلیوی دارند که اغلب به صورت اختلالات شبکه‌ای مثل رتینیت پیگمنتوزا و حتی در شدیدترین شکل آن شروع زودهنگام کوری می‌باشد. اختلالات دیگری که در بعضی مبتلایان یافت می‌شود عبارتند از آپراکسی اکولوموتور، عقب‌ماندگی ذهنی، مالفورماسیون‌های مخچه‌ای و فیبروز کبدی. در مجموع، امروزه اشکال مختلف نفرونوفتیزیس به عنوان شایع‌ترین علت ژنتیکی بیماری مرحله انتهایی در کودکان و بالغین جوان، شناخته می‌شوند.

حداقل ۹ مکان ژنی (NHP1-NHP9)، برای اشکال اتوزومی مغلوب کمپلکس نفرونوفتیزیس شناسایی شده است. تعداد عمده‌ای از این ژن‌ها، پروتئین‌هایی که اجزاء سیلیای اپی‌تلیالی هستند را کدگذاری می‌کنند، همان طور که در مورد سایر انواع بیماری پلی‌کیستیک نیز این چنین است. دو شکل اتوزومی در بزرگسالان بیماری ایجاد می‌کند که اینها شیوع کمتری دارند.

ریخت‌شناسی

نمای پاتولوژیک بیماری کیستیک مدولاری کلیه‌های کوچک چروکیده می‌باشد. کیست‌های کوچک متعدد با اپیتلیوم مکعبی یا مسطح به صورت معمول در محل اتصال کورتکس و مدولا وجود دارند. سایر تغییرات پاتولوژیک غیراختصاصی بوده و برجسته‌ترین آنها عبارتند از نفرتیوبولی - بینابینی مزمن همراه با آتروفی لوله‌ها و ضخیم‌شدن غشاء پایه لوله‌ها و فیبروز پیشرونده بینابینی.

سیر بالینی

تظاهرات اولیه معمولاً به صورت پرادراری و پرنوشی در نتیجه کاهش عملکرد توبول‌ها می‌باشند. پیشرفت به سمت بیماری مرحله انتهایی کلیوی در طی یک دوره ۵ تا ۱۰ ساله رخ می‌دهد. از آنجا که هیچ نشانگر سرولوژیکی برای بیماری وجود ندارد و کیست‌ها ممکن است آن قدر کوچک باشند که با روش‌های تصویربرداری رادیولوژیک دیده نشوند، تشخیص بیماری دشوار است. علاوه بر این اگر در هنگام بیوپسی کلیه از محل اتصال کورتکس و مدولا نمونه‌برداری نشود، ممکن است کیست‌ها در بیوپسی کلیه هم دیده نشوند. سابقه خانوادگی مثبت و نارسایی مزمن کلیوی بدون توجیه در بیماران جوان، باید منجر به شک به نفرونوفتیزیس گردد.

جدول ۳-۱۳. شیوع انواع مختلف سنگ های ادراری

سنگ	توزیع (پخش)
اگزالات کلسیم و یا فسفات کلسیم	۸۰
هیپرکلسیوری ایدیوپاتیک (۵۰٪)	
هیپرکلسمی و هیپرکلسیوری (۱۰٪)	
هیپراگزالوری (۵٪)	
روده ای (۴/۵٪)	
اولیه (۵/۵٪)	
هیپراوریکوزوری (۲۰٪)	
عدم وجود ناهنجاری متابولیک شناخته شده (۲۰-۱۵٪)	
استروویت (PO ₄ , NH ₃ , Mg)	۱۰
عفونت کلیوی	
اسید اوریک	۶-۷
همراه با هیپراوریسمی	
همراه با هیپراوریکوزوری	
ایدیوپاتیک (۵۰٪ از سنگ های اسید اوریک)	
سیستین	۱-۲
سایر موارد یا شناخته نشده	± ۱-۲

در کمبود ویتامین A، سلول های ریزش یافته پوشش متابلاستیک دستگاه جمع آوری ادرار به صورت هسته تشکیل سنگ عمل می کنند.

نقرس و بیماری هایی که در آنها سرعت بالای جایگزینی سلولی وجود دارد، مثل لوکمی، باعث بالا رفتن سطح اسیداوریک در ادرار می شوند و در نتیجه احتمال تشکیل سنگ اسید اوریک را افزایش می دهند. با وجود این، نیمی از کسانی که سنگ اسید اوریک دارند، هیپریوریسمی ندارند و اورات ادراری آنها افزایش نیافته است ولی تمایلی غیرقابل توضیح را برای دفع دائمی ادرار اسیدی نشان می دهند (pH کمتر از ۵/۵) و این امر زمینه تشکیل سنگ اسید اوریک را مساعد می سازد. برخلاف تشکیل سنگ های فسفات کلسیمی که در pH بالاتر، افزایش می یابد. سنگ های سیستینی تقریباً همیشه همراه با نقص ژنتیکی در انتقال کلیوی برخی اسیدهای آمینه از جمله سیستین دیده می شوند. همانند سنگ های اسید اوریک، سنگ های سیستینی احتمال شکل گیری بیشتری در ادرار نسبتاً اسیدی دارند.

اورولیتیزیس می تواند ناشی از فقدان موادی باشد که به صورت طبیعی از رسوب مواد معدنی جلوگیری می کنند. مهارکننده های تشکیل کریستال در ادرار شامل پروتئین تام - هورسفال، استئوپونتین، پیروفسفات ها، موکوپلی ساکاریدها، دی فسفات ها و گلیکو پروتئینی موسوم به نفروکلسین می باشند، ولی لازم به ذکر است که فقدان هیچکدام از این مواد به صورت قطعی در افراد با سنگ کلیه گزارش نشده است.

ریخت شناسی

در ۸۰٪ موارد سنگ ها یک طرفه هستند. محل های شایع تشکیل سنگ، لگنچه کلیه، کالیسها و مثانه می باشند. اغلب، سنگ های فراوانی در یک کلیه یافت می شوند. اینها کوچک بوده (قطر متوسط ۳-۲ میلی متر) و می توانند سطح صاف یا نامنظم داشته باشند. گاه تجمع پیشرونده املاح باعث تشکیل ساختمانهای منشعب موسوم به سنگ های شاخ گوزنی^(۲) می شود، که قالب لگنچه کلیه یا دستگاه کالیسی را به خود می گیرند. این سنگ های بزرگ معمولاً از آمونیوم فسفات منیزیم درست شده اند.

(جدول ۳-۱۳)

علت تشکیل سنگ بویژه در موارد سنگ های کلسیمی اغلب نامشخص است. احتمالاً مجموعه ای از عوامل زمینه ساز شامل: غلظت مواد محلول، تغییرات در pH ادرار، و عفونت های باکتریال دخیل هستند. مهمترین عامل، افزایش غلظت ادراری ترکیبات سنگ است که به سطح بیش از حلالیت آنها در ادرار می رسد (فوق اشباع). همانطور که در جدول ۳-۱۳ آمده است، در ۵۰٪ بیماران که سنگ های کلسیمی دارند هیپرکلسیوری بدون هیپرکلسمی دیده می شود. در اغلب این موارد جذب بیش از حد کلسیم از روده ها دیده می شود (هیپرکلسیوری جذبی) که بلافاصله از کلیه دفع می گردد، و در برخی موارد دیگر نقص اولیه ای در کلیه وجود دارد که بازجذب کلسیم را مختل کرده است (هیپرکلسیوری کلیوی).

علل سایر انواع سنگ کلیوی بهتر مشخص شده اند. سنگ های آمونیوم فسفات منیزیم (استروویت^(۱)) همیشه در کسانی دیده می شود که ادرار آنها بدلیل عفونت ادراری دائماً قلیایی است. بویژه، عفونت با باکتری های تجزیه کننده اوره مثل پروتئوس و لگاریس و استافیلوکوک افراد را مستعد سنگ سازی می کند. به علاوه، باکتری ها می توانند هسته اولیه تشکیل همه نوع سنگ را ایجاد نمایند.

1- struvite

2- staghorn calculi

پاتولوژی

حتی در انسداد کامل، فیلتراسیون گلومرولی برای مدتی تداوم می‌یابد، و مایع فیلتر شده بعداً به داخل نسج بینابینی کلیوی و فضای دور کلیوی انتشار معکوس می‌یابد، و از آنجا به دستگاه لنفاتیک و وریدی باز می‌گردد. به علت تداوم فیلتراسیون، کاليسها و لگنچه مبتلا شدیداً متسع می‌شوند. فشار بالای غیرعادی ایجاد شده در لگنچه کلیوی، به همراه فشار برگشتی به لوله‌های جمع‌کننده، سبب فشرده شدن عروق خونی کلیه می‌شوند. این امر سبب نارسایی شریانی و استاز وریدی می‌گردد، که مورد دوم اهمیت بیشتری دارد. شدیدترین اثرات در پایپلاها دیده می‌شود، زیرا آنها در معرض بیشترین فشار می‌باشند. لذا، اختلالات عملکردی اولیه عمدتاً توبولی هستند، که نخست با اختلال قدرت تغلیظ‌کنندگی تظاهر می‌کنند. فیلتراسیون گلومرولی در مراحل دیرتر شروع به کاهش می‌کند. مطالعات تجربی نشان داده‌اند که آسیب برگشت‌ناپذیر جدی در عرض ۳ هفته از انسداد کامل و در عرض ۳ ماه از انسداد ناکامل رخ می‌دهد. علاوه بر تغییرات عملکردی، انسداد سبب واکنش التهابی بافت بینابینی نیز شده، و در نهایت سبب فیبروز بینابینی می‌شود.

ریخت‌شناسی

هیدرونفروز دوطرفه (و همینطور هیدرونفروز یک طرفه، در صورتی که کلیه مقابل آسیب دیده باشد یا وجود نداشته باشد) سبب نارسایی کلیه می‌شود و شروع اورمی سبب قطع شدن سیر طبیعی این ضایعه می‌گردد. برعکس، گرفتاری یک طرفه با طیف کاملی از تغییرات ریخت‌شناسی همراه است، که بسته به شدت و سرعت انسداد متغیر هستند. در انسداد غیرکامل یا متناوب، کلیه ممکن است بشدت بزرگ شود (طول حدوداً ۲۰ سانتیمتر) و این عضو می‌تواند به طور کامل فقط شامل دستگاه لگنچه‌ای و کاليسی بسیار متسع باشد. پارانشیم کلیه خود تحت فشار قرار دارد و آتروفیه می‌شود، که همراه صاف شدن هرم‌ها و محو پایپلاها می‌باشد (شکل ۲۲-۱۳). از طرف دیگر، زمانی که انسداد کامل و ناگهانی است، فیلتراسیون گلومرولی نسبتاً زود مختل شده، و در نتیجه، عملکرد کلیوی متوقف می‌شود و این در حالی است که هنوز اتساع مختصری وجود دارد. بسته به سطح انسداد، یک یا هر دو حالب می‌توانند گشاد شوند

سیر بالینی

سنگ‌ها می‌توانند علایم و آسیب کلیوی بارزی نداشته باشند. این مسأله بویژه در مورد سنگهای بزرگ لگنچه کلیوی صدق می‌کند. سنگهای کوچکتر از حالب می‌گذرند، جایی که ممکن است گیر بیفتند و درد شدید و مشخصی، موسوم به کولیک کلیوی یا حالبی ایجاد می‌نمایند، که مشخصه آن دردهای ناگهانی پهلو با انتشار به کشاله ران می‌باشد. معمولاً در این زمان هم‌اچوری واضح وجود دارد. اهمیت بالینی سنگها در توانایی آنها در انسداد جریان ادراری و ایجاد تروما و در نتیجه زخم و خونریزی می‌باشد. در هر بیمار، سنگها فرد را مستعد عفونت باکتریایی می‌سازند. خوشبختانه، در اغلب موارد از طریق رادیوگرافی تشخیص به سهولت مسجل می‌شود.

هیدرونفروز

هیدرونفروز به اتساع لگنچه کلیوی و کاليسها گفته می‌شود که همراه آتروفی پارانشیم بوده، و در اثر انسداد راه خروجی ادرار ایجاد می‌شود. انسداد ناگهانی یا تدریجی است، و می‌تواند در هر سطحی از دستگاه ادراری، از پیشابراه تا لگنچه ایجاد شود. شایعترین علل به صورت زیر طبقه‌بندی می‌شوند:

- مادرزادی: آترزی پیشابراه، ایجاد دریچه در حالب یا پیشابراه، سرخرگ نابجای کلیوی که حالب را تحت فشار قرار می‌دهد، افتادگی کلیوی^(۱) همراه با پیچ‌خوردگی و یا پیچیدگی حالب.

اکتسابی

- اجسام خارجی: سنگ‌ها، پایپلاهای نکروزه ریزش یافته
 - ضایعات تکثیری: هایپرپلازی خوش‌خیم پروستات، کارسینوم پروستات، تومورهای مثانه (پاپیلوم و کارسینوم)، بیماری بدخیم مجاور (لنفوم خلف صفاقی، کارسینوم سرویکس یا رحم)
 - التهاب: پروستاتیت، اورتریت (Ureteritis)، فیبروز خلف صفاقی، التهابی پیشابراه (Urethritis)
 - نوروزنیک: آسیب طناب نخاعی به همراه فلج مثانه
 - حاملگی طبیعی: خفیف و برگشت‌پذیر
- هیدرونفروز دوطرفه وقتی روی می‌دهد که انسداد در سطحی پائین‌تر از حالبها قرار داشته باشد. اگر انسداد در سطح حالبها یا بالاتر باشد، ضایعه یکطرفه خواهد بود. گاهی انسداد کامل است، و هیچ ادراری دفع نمی‌شود، ولی اغلب موارد انسداد نسبی است.

علامت باشد مگر اینکه کلیه مقابل بنا به دلایلی غیرفعال باشد. غالباً کلیه بزرگ شده در معاینات معمولی طبی کشف می شود. گاهی علل اولیه هیدرونفروز، مثل سنگ کلیه یا تومور انسداددهنده، علایمی را ایجاد می کنند که به طور غیرمستقیم سبب کشف هیدرونفروز می شود. رفع انسداد در عرض چند هفته سبب بازگشت کامل عملکرد کلیه می شود. معهذاً، با گذشت زمان این تغییرات برگشتناپذیر می شوند.

تومورها

انواع خوش خیم و بدخیم تومورها در دستگاه ادراری رخ می دهند. به طور کلی، تومورهای خوش خیم مثل آدنوم پایلاری کورتیکال کوچک (قطر کمتر از ۵cm)، که در ۴۰٪ از بزرگسالان یافت می شود اهمیت بالینی ندارند. شایعترین تومور بدخیم کلیه کارسینوم سلول کلیوی است، و بعد از آن از نظر شیوع نفروبلاستوم (تومور ویلمز) و تومورهای اولیه کالیسها و لگنچه قرار دارند. سایر انواع سرطان کلیوی نادر بوده و نیازی به بحث در این جا ندارند. شیوع تومورهای مجاری ادراری تحتانی دو برابر کارسینوم سلول کلیوی است. این تومورها در پایان این مبحث شرح داده می شوند.

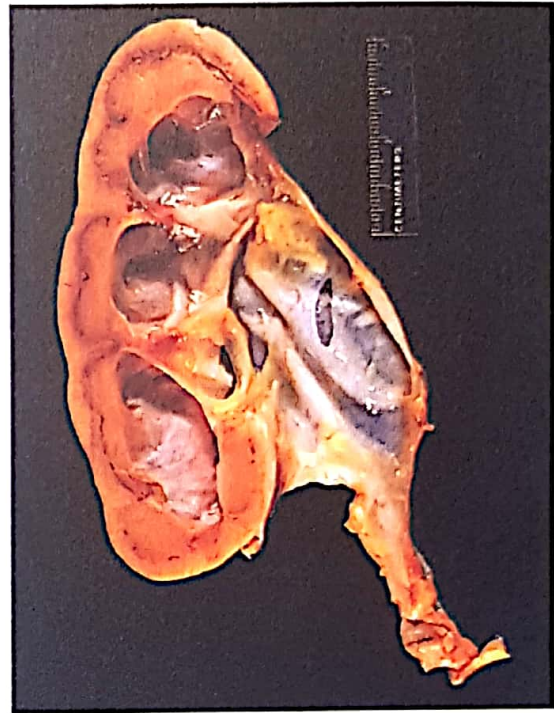
تومورهای کلیه

انکوسایتوم (Oncocytoma)

انکوسایتوم، توموری خوش خیم است که از سلولهای intercalated در مجاری جمع کننده منشأ می گیرد، و تقریباً ۱۰٪ از تومورهای کلیوی را شامل می شود. این تومورها، با تغییرات ژنتیک - از دست رفتن کروموزومهای ۱، ۱۴، و ۷ - همراهند که اینها را از سایر نئوپلاسمهای کلیوی افتراق می دهد. انکوسایتوم، از نظر بافت شناسی با ازدیاد میتوکندری ها، که اساس ایجاد رنگ برنزه آنها است، و سیتوپلاسم ظریف گرانولار ائوزینوفیلی که در بافت شناسی دیده می شود، مشخص می گردد. یک اسکار مرکزی ستاره مانند، که شاخص دیگری از انکوسایتوم هاست، ظاهری ویژه را در مطالعات تصویربرداری ایجاد می کند. با توجه به اندازه بزرگ و تشابهات کلینیکی و رادیولوژیکی آنها با بعضی کارسینومهای سلول کلیوی، هم برای پیشگیری از عوارضی مانند خونریزی خودبخودی و هم برای تشخیص قطعی، از طریق نفرکتومی برداشته می شوند.

کارسینوم سلول کلیوی

کارسینومهای سلول کلیوی از پوشش توبولی کلیه منشأ



شکل ۲۲-۱۳. هیدرونفروز کلیه با گشادی شدید لگنچه و کالیسها و نازکی پارانشیم کلیه.

شوند (هیدرواورتر).

در بررسی میکروسکوپی، ضایعات اولیه، اتساع توبولی را نشان می دهند، که در پی آن آتروفی و جایگزینی اپی تلیوم توبولی توسط فیروز روی می دهد؛ در حالی که گلومرولها نسبتاً دست نخورده هستند. در نهایت، در موارد شدید گلومرولها نیز آتروفیه شده و از بین می روند، و کل کلیه به یک پوسته نازک بافت فیروز تبدیل می شود. با انسداد ناگهانی و کامل، نکروز انعقادی پاییلاهای کلیه، مشابه تغییرات نکروز پایلاری روی می دهد. در موارد بدون عارضه، واکنش التهابی همراه خفیف است. با این حال سوارشدن پیلونفریت شایع است.

سیر بالینی

انسداد کامل دوطرفه باعث آنوری می شود، که در نتیجه آن بیمار سریعاً به پزشک مراجعه می کند. در صورتیکه انسداد زیر سطح مثانه باشد، علایم غالب، نشانه های اتساع مثانه است. متناقضاً، انسداد ناکامل دوطرفه بجای الیگوری سبب پلی اوری می شود، که به علت نقص در مکانیسمهای تغلیط توبولی است، و این مسأله ممکن است سبب پنهان ماندن ماهیت حقیقی بیماری شود. متأسفانه، هیدرونفروز یک طرفه می تواند مدتها بدون

هیپرمتیلاسیون غیرفعال می‌شود. لذا، بنظر می‌رسد فقدان هموزیگوت ژن VHL اختلال مولکولی زمینه‌ای مشترک در هر دو شکل تک‌گیر و خانوادگی کارسینوم سلول روشن باشد. پروتئین VHL باعث تجزیه عوامل القاء شده با هایپوکسی (HIFs)^(۱) می‌شود، و در فقدان VHL، HIFs تثبیت می‌شوند. HIFs، عوامل نسخه‌برداری هستند که از طریق تحریک بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)^(۲) - یک فاکتور آنژیوژنیک مهم - و همچنین تعدادی از سایر ژن‌هایی که رشد سلول توموری را تحریک می‌کند، در خاصیت سرطانزایی نقش دارند (فصل ۵). یک شکل خانوادگی ناشایع کارسینوم سلول روشن وجود دارد که با بیماری VHL ارتباطی نداشته و با اختلالات سیتوژنتیک درگیرکننده بازوی کوتاه کروموزوم ۳ (3P) همراه است. به علاوه، تعیین توالی عمیق اخیر از ژنوم‌های کارسینوم سلول روشن، موتاسیون‌های مکرر از دست رونده عملکرد در *SETD2*، *JARID1C* و *UTX* را روشن ساخته است، که تمامی آنها پروتئین‌هایی که متیلاسیون هیستون را تنظیم می‌کنند، کدگذاری می‌کنند، و این مسأله مطرح می‌شود که تغییراتی در اپی‌ژنوم (epigenome)، نقش مرکزی در پیدایش این زیرمجموعه از کارسینوم کلیوی را دارد.

کارسینوم پاپیلاری سلول کلیوی

کارسینوم پاپیلاری سلول کلیوی ۱۵٪-۱۰٪ موارد سرطان کلیوی را شامل می‌شود. همانطور که از نام آنها برمی‌آید، طرح رشد پاپیلاری دارند. این تومورها اغلب چند کانونی و دوطرفه بوده و به صورت تومورهای مراحل اولیه تظاهر می‌کنند. مثل کارسینوم سلول روشن انواع تک‌گیر و خانوادگی دارند، ولی برخلاف این تومورها، ناهنجاری‌های کروموزوم ۳ در سرطانهای پاپیلاری سلول کلیوی مشارکت ندارند. متهم اصلی در اکثر موارد پاپیلاری سلول کلیوی ارثی پروتوآنکوژن *MET* است، که روی زیر باند (sub band) 7q31 قرار دارد. ژن *MET* یک گیرنده تیروزین کیناز برای عامل رشدی موسوم به عامل رشد هیپاتوسیتی می‌باشد. افزایش مقدار ژن *MET* در اثر دوپلیکاسیون کروموزوم ۷ است که سبب رشد غیرعادی سلولهای پیش‌ساز کارسینوم پاپیلاری در سلولهای اپی‌تلیال توبول نزدیک می‌شود. در موارد خانوادگی، آنالیز ژنتیکی، جهش‌های فعال‌ساز *MET* در رده زایا را به همراه افزایش در مقدار ژنی در سرطان‌ها نشان می‌دهد. جهش‌های فعال‌ساز ژن *MET* همچنین در زیرمجموعه‌ای از بیماران دارای اشکال تک‌گیر سرطان پاپیلاری سلول کلیوی یافت شده است.

می‌گیرند و لذا، عمدتاً در کورتکس قرار دارند. این تومورها حدود ۸۰ تا ۸۵٪ از کل تومورهای اولیه بدخیم کلیه را شامل می‌شوند، و ۲-۳٪ تمام سرطان‌های بالغین را تشکیل می‌دهند که این داده‌ها معادل درگیری سالانه ۵۸۰۰۰ بیمار ایالات متحده است، که ۴۰٪ آنها به علت این بیماری فوت می‌کنند. سرطان کلیه در دهه ۶ تا ۷ شیوع بیشتری دارد، و مردان دو برابر بیشتر از زنان مبتلا می‌شوند. خطر بروز این تومورها در کسانی که سیگار می‌کشند، بیماران مبتلا به افزایش فشار خون یا چاقی و در افراد با تماس شغلی با کادمیوم بیشتر است. در کسانی که بدنبال دیالیز مزمن، دچار کلیه پلی‌کیستیک می‌شوند، احتمال ایجاد سرطان سلول کلیوی ۳۰ برابر افزایش می‌یابد. نقش عوامل ژنتیکی در ایجاد این سرطانها بعداً توضیح داده می‌شود.

سرطان‌های سلول کلیوی براساس ریخت‌شناسی و طرح رشدی طبقه‌بندی می‌شوند. پیشرفتهای اخیر در شناخت اساس ژنتیکی کارسینوم کلیوی منجر به تقسیم‌بندی جدید این تومورها براساس منشأ ملکولی آنها شده است. سه شکل شایع، که بعداً بحث می‌شوند، کارسینوم سلول روشن، کارسینوم سلول پاپیلاری کلیوی، و کارسینوم کروموفوب کلیه می‌باشند.

کارسینوم سلول روشن (Clear Cell)

کارسینوم سلول روشن شایعترین نوع بوده و ۶۵٪ سرطانهای سلول کلیوی را شامل می‌شود. از نظر بافت‌شناسی، از سلولهای با سیتوپلاسم شفاف تشکیل شده است. اگرچه اکثریت آنها تک‌گیر هستند، ولی اشکال خانوادگی یا همراه با بیماری فون هیل - لیندو (VHL) نیز دیده می‌شود. شناخت علل ایجاد کارسینوم سلول کلیوی با مطالعه بیماری VHL به دست آمده است. بیماری VHL به صورت یک صفت اتوزومی غالب به ارث می‌رسد که با استعداد به ایجاد نئوپلاسم‌های مختلفی، از همه بیشتر همانژیوبلاستوم مخچه و شبکه مشخص می‌شود. صدها کیست دوطرفه کلیوی، و سرطانهای با سلول روشن متعدد و دوطرفه در ۶۰-۴۰٪ از افراد درگیر ایجاد می‌گردد. بیمارانی که سندرم VHL دارند وارث جهش در رده زایای ژن VHL بر روی باند کروموزومی 3p25 بوده و آلل دوم را از طریق جهش سوماتیک ازدست می‌دهند. لذا، از دست دادن هر دو کپی این ژن سرکوب‌کننده تومور، یک قدم کلیدی در ایجاد کارسینوم سلول روشن محسوب می‌شود. ژن VHL در موارد تک‌گیر کارسینوم سلول روشن نیز دخیل است. اختلالات سیتوژنتیک که سبب ازدست دادن سگمانهای کروموزومی 3p14 تا 3p26 می‌شوند در سرطانهای سلول کلیوی تک‌گیر دیده می‌شوند. این قسمت حاوی ژن VHL (3p25.3) است. در ۶۰٪ موارد تک‌گیر، آلل دوم که حذف نشده است در اثر جهش سوماتیک یا

1- Hypoxia-Induced Factors

2- vascular endothelial growth factor

کجای کورتکس یافت می شوند. سطح مقطع کارسینوم سلول روشن کلیوی از زرد تا نارنجی و حتی خاکستری سفید متغیر می باشد، نواحی بارز نرم شدن کیستی و یا خونریزی نیز رؤیت می گردد، که جدید یا قدیمی است (شکل ۲۳-۱۳). حاشیه تومور کاملاً مشخص است. معیذاً، گاهی استتالاهای کوچکی به داخل پارانشیم مجاور نفوذ می کند و ندولهای اقماری کوچک دیده می شوند که دلالت واضح بر ماهیت تهاجمی این ضایعات دارند. با بزرگ شدن تومورها، آنها از دیواره دستگاه جمع آوری ادرار مثل قارچ بیرون زده، و به داخل کالیسها و لگنچه و حتی تا حالبها انتشار می یابند. حتی تهاجم تومور به ورید کلیوی با شیوع زیاد دیده شده و تومور مثل ستون توپر داخل رگ رشد می کند و گاهی به صورت مارپیچی تا داخل ورید اجوف تحتانی و حتی سمت راست قلب گسترش می یابد. گاهی تهاجم مستقیم به چربی دور کلیه و غده آدرنال ممکن است رؤیت گردد.

بر مبنای میزان چربی و گلیکوژن موجود، سلولهای توموری کارسینوم کلیوی با سلول روشن ممکن است کاملاً واکوئله یا توپر به نظر برسند. سلولهای کلاسیک واکوئله (پر از چربی^(۱))، یا شفاف، فقط توسط غشاء سلولی مشخص می شوند. هسته ها معمولاً کوچک و گرد می باشند (شکل ۲۴-۱۳). در انتهای دیگر طیف، سلولهای گرانولار قرار دارند که مشابه اپی تلیوم توبولی هستند، دارای هسته کوچک، گرد و منظم بوده و داخل سیتوپلاسم گرانولار صورتی قرار دارند. برخی از تومورها به شدت آناپلاستیک هستند، و اشکال میتوتیک متعدد داشته و هسته های بسیار بزرگ، هیپرکروم و پلئومرف دارند. بین دو سر طیف سلول روشن و سلول توپر گرانولار، همه گونه اشکال بینابینی دیده می شود. ترتیب قرارگیری سلولی، می تواند تغییرات عمده داشته باشد. سلولها می توانند به صورت لوله های ناقص و یا دسته جات طنابی و یا توده های به هم ریخته باشند. استروما کم بوده ولی کاملاً رگ دار است.

کارسینوم سلول کلیوی پاییلاری دارای درجات گوناگونی از تشکیل پاییلای با مرکز فیبرو واسکولار است. آنها دوطرفه و متعدد هستند. ممکن است شواهدی آشکار از نکروز، خونریزی، و دژنراسیون کیستی دیده شود، ولی بدلیل اینکه مقدار چربی کمتری دارند، نمای زرد نارنجی کم رنگ تری دیده می شود. سلولها ممکن است سیتوپلاسم روشن، و یا با شیوع بیشتر صورتی رنگ داشته باشند. کارسینوم سلول کلیوی نوع کروموفوب در نمای ظاهری،



شکل ۲۳-۱۳. کارسینوم سلول کلیوی. برش عرضی نمادین که تومور گرد و زرد رنگ را در یک قطب کلیه نشان می دهد. به وجود تومور درون ورید کلیوی ترمبوزه و متسع توجه کنید.

کارسینوم کلیوی کروموفوب

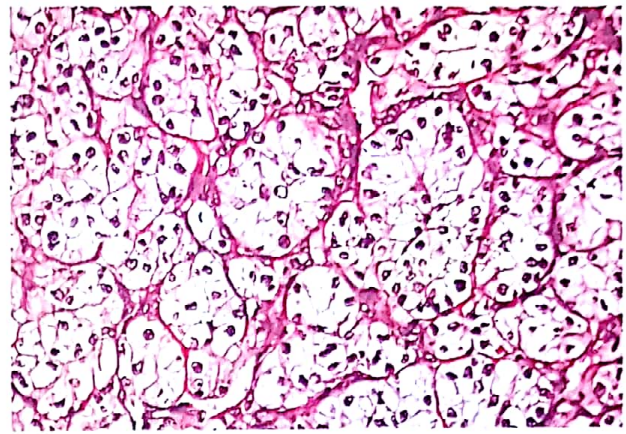
کارسینوم کلیوی کروموفوب، کمترین شیوع را دارد، و فقط ۵٪ موارد کارسینوم سلول کلیوی را شامل می شود. اینها از سلولهای intercalated در لوله های جمع کننده منشاء می گیرند. وجه تسمیه آنها رنگ پذیری تیره تر سلولهای توموری نسبت به کارسینومهای سلول روشن است (نسبت به آنها کمتر روشن هستند). وجه تمایز آنها در ازدست دادن متعدد تمام یک کروموزوم، شامل کروموزومهای ۱، ۲، ۶، ۱۰، ۱۳، ۱۷ و ۲۱ است. لذا، اینها هیپودیپلوئیدی بارز دارند. به علت از دست دادن های متعدد، عامل اصلی «Critical hit» شناخته نشده است. در کل، سرطان کلیوی کروموفوب پیش آگهی خوبی دارد.

ریخت شناسی

سرطانهای سلول روشن (شایعترین شکل این کارسینومهای کلیوی) در زمان علامتدار شدن منفرد و بزرگ هستند (توده های کروی با قطر ۱۵-۳ سانتی متر)، با این حال روش های پرتونگاری با قدرت تمایز بالا در بررسی مسایل غیرمرتبط به بیماری کلیوی سبب شده است که گاهی به طور اتفاقی ضایعات کوچکتر هم کشف شوند. این توده ها در هر

1- lipid-laden

این تومورها مواد شبه‌هورمونی دیگری را تولید می‌کنند، که سبب هیپرکلسمی، فشارخون بالا، سندرم کوشینگ، و ظهور خصوصیات زنانه یا مردانه می‌گردد. همانطور که در فصل ۵ ذکر گردید این موارد را سندرم‌های پارانتیلاستیک می‌نامند. در بسیاری از بیماران، تومور اولیه بی‌سر و صدا بوده و فقط هنگامی کشف می‌شود که متاستازهای آن علامتدار شود. محل شایع متاستازها در ریه و استخوانها است. واضح است که کارسینوم سلول کلیوی می‌تواند تظاهرات متنوعی داشته باشد، که برخی بسیار گمراه‌کننده هستند، ولی تریاد هم‌اچوری بدون درد، توده قابل لمس شکمی و درد مبهم پهلوها شاخص این بیماری است.



شکل ۲۴-۱۳. جزئیات طرح سلول روشن در کارسینوم سلول کلیوی در بزرگنمایی بالا.

خلاصه

کارسینوم سلول کلیوی

- کارسینوم‌های سلول کلیوی، ۲-۳٪ از تمامی سرطان‌ها را در بزرگسالان شامل می‌شوند و به سه نوع طبقه‌بندی می‌شوند:
- کارسینوم‌های سلول روشن، شایع‌ترین هستند و با فقدان هموزیگوت پروتئین سرکوب کننده تومور VHL همراه می‌باشند؛ تومورها، معمولاً به ورید کلیوی تهاجم می‌کنند.
- کارسینوم‌های پایلاری سلول کلیوی، معمولاً با افزایش بیان و فعال‌سازی جهش‌های انکوژن MET همراهند؛ اینها تمایل دارند که دوطرفه و متعدد بوده و به طور متغیر پایپلا می‌سازند.
- کارسینوم‌های کروموفوب سلول کلیوی، کمتر شایعند؛ سلول‌های توموری به روشنی سایر کارسینوم‌های سلول کلیوی نیستند.

تومور ویلمز

اگرچه تومور ویلمز در بالغین نادر است، ولی سومین سرطان اعضا در کودکان کمتر از ۱۰ سال است. این تومورها حاوی انواعی از اجزاء سلولی و بافتی هستند که همگی از مزودرم مشتق شده‌اند. تومور ویلمز، مثل رتینوبلاستوم می‌تواند خانوادگی یا تک‌گیر باشد، و استعداد تومورزایی می‌تواند به صورت صفت اتوزومی غالب منتقل شود. این تومورها به همراه سایر سرطان‌های کودکان با بسط بیشتری در فصل ۶ آمده است. تومورها و سایر ضایعات دستگاه ادراری تحتانی (حالب، مثانه، و پیشابراه) در فصل ۱۷ توضیح داده شده‌اند.

خرمایی - قهوه‌ای می‌باشد. سلول‌ها معمولاً سیتوپلاسم شفاف و موج داشته و غشاء سلولی آنها کاملاً واضح و مشخص می‌باشد. هسته‌ها با هاله‌ای از سیتوپلاسم شفاف احاطه شده‌اند و از نظر فراساختاری، تعداد قابل توجهی از وزیکولهای بزرگ مشخص در آن دیده می‌شوند.

سیر بالینی

کارسینوم سلول کلیوی چند مشخصه بالینی خاص دارد که سبب ایجاد مشکلات تشخیصی مهم و چالش‌آوری می‌شود. علائم و نشانه‌ها متغیر بوده، ولی شایع‌ترین تظاهر آغازین، هم‌اچوری است که در بیش از ۵۰٪ موارد اتفاق می‌افتد. هم‌اچوری ماکروسکوپی، متناوب و ناپایدار است، که در زمینه هم‌اچوری میکروسکوپی پایدار رخ می‌دهد. با شیوع کمتر ممکن است تومور به صورت اتفاقی و بدلیل اندازه بزرگ آن کشف شود که سبب درد پهلو و توده قابل لمس می‌گردد. به علت استفاده گسترده از مطالعات تصویربرداری برای شرایطی غیرمرتبط، حتی تومورهای کوچکتر هم شناسایی می‌شوند. عوارض خارج کلیوی شامل تب و پلی‌سیتمی، است ولی از آنجایی که هر دو غیراختصاصی هستند، ممکن است برای مدت زمانی قبل از اینکه ارتباطشان با تومور کلیوی درک گردد، اشتباه تفسیر شوند. ۱۰-۵٪ بیماران دچار پلی‌سیتمی هستند. این امر ناشی از آزادکردن اریتروپویتین توسط سلول‌های سرطانی است. ندرتاً،

فصل

۱۴

حفره دهان و
دستگاه گوارش

مطالب فصل

حفره دهان

ضایعات التهابی حفره دهان

زخم‌های آفتی (زخم‌های خورنده)

عفونت‌های ناشی از ویروس هرپس

سیمپلکس

کاندیدایز دهانی (برفک)

ضایعات تکثیری و نئوپلاستیک

حفره دهان

ضایعات تکثیری فیبرو

لکوپلاکی و اریتروپلاکی

کارسینوم سلول سنگفرشی

بیماری‌های غدد بزاقی

خشکی دهان

التهاب غده بزاقی

نئوپلاسم‌ها

کیست‌ها و تومورهای ادونتوژنیک

مری

بیماری‌های انسدادی و عروقی

انسداد مکانیکی

انسداد عملکردی

اکتوبی

واریس‌های مری

ازوفازیت

پارگی‌ها

ازوفازیت شیمیایی و عفونی

ازوفازیت ریفلاکسی

ازوفازیت اتوزینوفیلی

مری بارت

تومورهای مری

آدنوکارسینوم

کارسینوم سلول سنگفرشی

معدة

بیماری التهابی معده

گاستریت حاد

زخم پپتیک حاد

گاستریت مزمن

بیماری زخم پپتیک

بیماری نئوپلاستیک معده

پولیپ‌های معده

آدنوکارسینوم معده

لنفوم

تومور کارسینوئید

تومور استرومال گوارشی

روده کوچک و روده بزرگ

انسداد روده

بیماری هیرشپرونک

فتق شکمی

اختلالات عروقی روده

بیماری ایسکمیک روده

هموروئیدها

بیماری اسهال

اسهال ناشی از سوءجذب

انتروکولیت عفونی

بیماری التهابی روده

دیورتیکولیت سیگموئید

بیماری التهابی روده

پولیپ‌های کولون و بیماری‌های

نئوپلاستیک

پولیپ‌های التهابی

پولیپ‌های هامارتومی

پولیپ‌های هایپرپلاستیک

آدنوماها

سندرم‌های خانوادگی

آدنوکارسینوم

آپاندیس

آپاندیسیت حاد

تومورهای آپاندیس

فرد، مکمل هم، و کاملاً یکپارچه است که در همراهی با یکدیگر
به منظور تنظیم ورود غذای بلعیده شده، فرآوری آن و سپس

دستگاه گوارش، یک لوله توخالی شامل: مری، معده، رود باریک،
کولون، رکتوم و آنوس است. هر ناحیه دارای اعمالی منحصر به

بیماری‌هایی که هر قسمت از دستگاه گوارش را تحت تأثیر قرار می‌دهد، مورد بحث قرار می‌گیرند. اختلالاتی که به طور معمول بیش از یک سگمان را درگیر می‌سازند، مانند بیماری کرون همراه با ناحیه‌ای که بیشترین احتمال درگیری را دارد، در نظر گرفته می‌شوند.

جذب و همچنین دفع مواد زائد کار می‌کنند. همچنین روده‌ها محل اصلی تماس سیستم ایمنی با آنتی‌ژن‌های دارای آرایه‌های مختلف موجود در غذا و میکروب‌های روده‌ای هستند. بنابراین، جای تعجب ندارد که روده باریک و کولون دائماً با فرآیندهای التهابی و عفونی درگیرند. سرانجام، کولون شایع‌ترین محل برای بدخیمی دستگاه گوارش در جمعیت غربی است. در این فصل،

حفره دهان

در شیوه‌های جنسی، HSV-2 دهانی به طور شایعی در حال افزایش می‌باشد. عفونت‌های اولیه، به طور معمول در کودکان بین ۲-۴ سال روی می‌دهند و اغلب بدون علامت هستند. هر چند، در ۲۰-۱۰٪ از موارد، عفونت اولیه به صورت ژنئوآستوماتیت هرپسی حاد، همراه با شروع ناگهانی و زیکول‌ها و زخم‌هایی درون حفره دهان خود را نشان می‌دهد. اکثر بزرگسالان، HSV-1 نهفته را پناه می‌دهند، و ویروس می‌تواند مجدداً فعال گردد که که نتیجه آن بروز وضعیتی است که به آن تبخال^(۲) یا استوماتیت هرپسی راجعه می‌گویند. عواملی که با فعالیت مجدد HSV مرتبط می‌باشند، شامل تروما، آلرژی‌ها، مواجهه با نور ماوراء بنفش، عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی، حاملگی، عادت ماهانه، تضعیف سیستم ایمنی، و مواجهه با دو طیف دما هستند. این ضایعات راجعه، که در محل تلقیح اولیه یا در مخاط مجاور که توسط همان گانگلیون عصب‌رسانی می‌شود، بروز می‌یابند، به طور معمول به صورت گروهی از زیکول‌های کوچک (۳-۱ میلی‌متر) ظاهر می‌شوند. لب‌ها (هرپس لیپالیس)، سوراخ‌های بینی، مخاط دهان، لثه، و کام سخت، شایع‌ترین محل‌ها می‌باشند. اگرچه، به طور تبیک ضایعات طی ۷-۱۰ روز برطرف می‌شوند، در بیماران دچار نقص سیستم ایمنی می‌توانند باقی بمانند و فرد را نیازمند به درمان ضد ویروسی سیستمیک سازند. از لحاظ ریخت‌شناسی، ضایعات مشابه آنچه که در هرپس مری (شکل ۸-۱۴ را ببینید) و هرپس ژنیتال (فصل ۱۷) دیده می‌شود، می‌باشند. سلول‌های آلوده متورم می‌شوند و انکلوژیون‌های ائوزینوفیلی داخل سلولی بزرگ پیدا می‌کنند. سلول‌های مجاور، به طور شایعی به هم می‌چسبند تا پلی‌کاریون‌های چند هسته‌ای بزرگی را تشکیل دهند.

کاندیدیاز دهانی (برفک)^(۳)

کاندیدیازیس، شایع‌ترین عفونت قارچی حفره دهان است.

1- canker sores

2- Cold sore

3- Thrush

شرایط پاتولوژیک حفره دهان را می‌توان به طور گسترده‌ای به بیماری‌هایی که مخاط دهان، غدد بزاقی و آرواره‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند، تقسیم نمود. آنچه از این پس بحث می‌شود، شایع‌ترین شرایطی است که این محل‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. اگرچه اختلالات شایعی که دندان‌ها و ساختمان‌های حمایت‌کننده آنها را شامل می‌شود، در اینجا مدنظر قرار نگرفته‌اند و باید به منابع تخصصی ارجاع داده شوند. کیست‌های ادنتوژنیک و تومورها (خوش‌خیم و بدخیم)، که از بافت‌های پوششی و یا بافت‌های مزانشیمال مشتق می‌شوند و با تکامل دندان‌ها مرتبط می‌باشند به طور مختصری مورد بحث قرار گرفته‌اند.

ضایعات التهابی حفره دهان

زخم‌های آفتی (زخم‌های خورنده)^(۱)

این زخم‌های سطحی مخاطی شایع، تا ۴۰٪ از جمعیت را درگیر می‌سازند. اینها در دو دهه اول عمر شایع‌ترند، به شدت دردناکند، و راجعه می‌باشند. اگرچه علت زخم‌های آفتی ناشناخته است، این زخم‌ها در بین بعضی از خانواده‌ها شایع‌تر هستند و ممکن است با بیماری سلیاک، بیماری التهابی روده (IBD)، و بیماری بهجت مرتبط باشند. ضایعات می‌توانند منفرد یا متعدد باشند، به طور معمول زخم‌هایی کم‌عمق و هایپریمیک هستند که با یک اگزودای نازک پوشیده‌اند و حاشیه باریکی از یک ناحیه اریتماتو دارند (شکل ۱-۱۴). در اکثر مواقع به طور خودبه‌خود طی ۷-۱۰ روز برطرف می‌شوند اما می‌توانند مجدداً عود کنند.

عفونت‌های ناشی از ویروس هرپس سیمپلکس

اکثر عفونت‌های هرپسی دهان و صورت به علت ویروس هرپس سیمپلکس تیپ ۱ (HSV-1) ایجاد می‌شوند، و باقیمانده آنها توسط HSV-2 (هرپس ژنیتال) ایجاد می‌گردند. به همراه تغییر

اتیلوژی ناشناخته‌ای داشته و ممکن است با بیماری‌های سیستمیک همراه باشند.

● ویروس هرپس سیمپلکس باعث ایجاد عفونت خودمحدودشونده‌ای می‌شود که با وزیکول‌هایی (تبخال، تاول‌های ناشی از تب) خود را نشان می‌دهد که پاره گشته و بدون هیچ اسکاری بهبود می‌یابند، و اغلب ویروس به صورت نهفته در گانگلیون‌های عصبی باقی می‌ماند. فعالیت مجدد می‌تواند روی دهد.

● کاندیدایازیس دهانی می‌تواند زمانی که میکروبیوتای دهان تغییر یابد، روی دهد (مثلاً پس از مصرف آنتی‌بیوتیک)، بیماری مهاجم ممکن است در افراد دچار سرکوب سیستم ایمنی روی دهد.



شکل ۱-۱۴. زخم آفتی، زخمی منفرد با هاله‌ای اریتماتو که یک غشاء فیبرینی چرکی زرد رنگ را احاطه کرده است.

ضایعات تکثیری و نئوپلاستیک حفره دهان

ضایعات تکثیری فیبرو

فیروماها (شکل ۲-۱۴، A)، توده‌های ندولار زیرمخاطی از بافت فیبرو هستند که زمانی که تحریک مزمن سبب بروز هایپرپلازی واکنشی بافت همبند می‌شود، شکل می‌گیرند. در اکثر اوقات در مخاط دهانی در امتداد خط گازگرفتگی ایجاد می‌شوند و تصور بر این است که واکنشی به تحریک مزمن می‌باشند. درمان آن، برداشتن کامل از طریق جراحی و از بین بردن منشأ تحریک می‌باشد.

گرانولوماهای پیوژنیک (شکل ۲-۱۴، B)، توده‌های پایه‌داری هستند که معمولاً بر روی لثه کودکان، بالغین جوان، و زنان باردار یافت می‌شوند. این ضایعات، غنی از عروق هستند و به طور تبییک زخمی می‌باشند، که در نتیجه به آنها رنگی قرمز تا بنفش را می‌دهد. در بعضی موارد، رشد می‌تواند سریع باشد به طوری که باعث ایجاد ترس از یک نئوپلاسم بدخیم شود. هر چند بررسی بافت‌شناسی، یک تکثیر متراکم از عروق نابالغ مشابه آنچه در بافت گرانولاسیون دیده می‌شود را اثبات می‌کند. گرانولوماهای پیوژنیک می‌توانند پس‌رفت کنند، بلوغ یافته و به توده‌های فیبروزه متراکم بدل گردند، یا فیبرومای محیطی استخوانی شده (peripheral ossifying fibroma) را ایجاد کنند. برداشتن کامل آنها از طریق جراحی، درمان قطعی آنهاست.

لکوپلاکی و اریتروپلاکی

لکوپلاکی، توسط سازمان بهداشت جهانی به صورت "یک لکه

کاندیدال آلیکانس، از اجزاء طبیعی فلور دهان است که تنها تحت شرایط غیرمعمول، بیماری ایجاد می‌کند. عوامل تغییردهنده شامل موارد زیر هستند:

- سرکوب سیستم ایمنی
- سوپه کاندیدا آلیکانس
- ترکیب فلور میکروبی دهان (میکروبیوتا)

آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف که میکروبیوتای طبیعی را تغییر می‌دهند، نیز می‌توانند باعث ایجاد کاندیدایازیس دهانی شوند. سه شکل اصلی بالینی کاندیدایازیس دهانی شامل انواع دارای غشاء کاذب (سودوممبرانوس)، اریتماتوس، و هایپرپلاستیک می‌باشند. نوع دارای غشاء کاذب، شایع‌ترین شکل است و به عنوان برفک شناخته می‌شود. این نوع از کاندیدایازیس با یک غشاء سطحی، دلمه مانند، خاکستری تا سفید رنگ التهابی مشخص می‌گردد. این غشاء از ارگانیسم‌های درهم بافته شده که در یک شبکه از آگزودای فیبرینی چرکی گرفتار شده‌اند، تشکیل گردیده است که می‌توان آن را به سهولت تراشید تا پایه قرمز رنگ زیرین آن نمایان گردد. در افراد دچار سرکوب خفیف سیستم ایمنی یا بیماران ناتوان، مانند دیابتی‌ها، معمولاً عفونت به صورت سطحی باقی می‌ماند، اما این عفونت در همراهی با سرکوب شدید سیستم ایمنی، مانند آنچه در گیرندگان پیوند سلول خونی بنیادی یا پیوند اعضا دیده می‌شود، و همچنین در بیماران دارای نوتروپنی، سرکوب ایمنی ناشی از کموتراپی، یا ایدز می‌تواند به مکان‌های عمقی گسترش یابد.

خلاصه

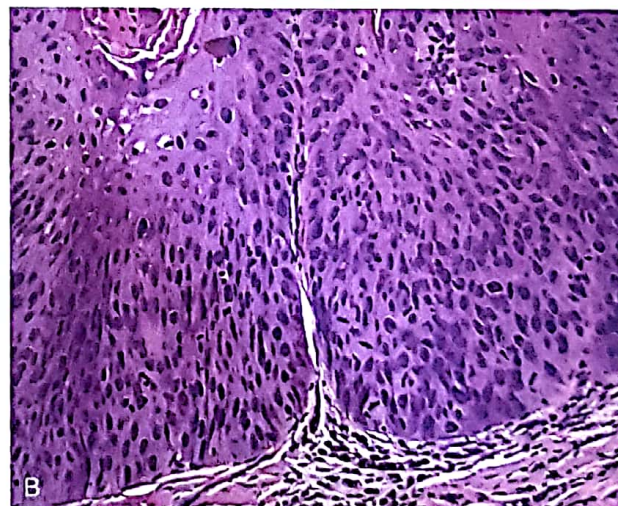
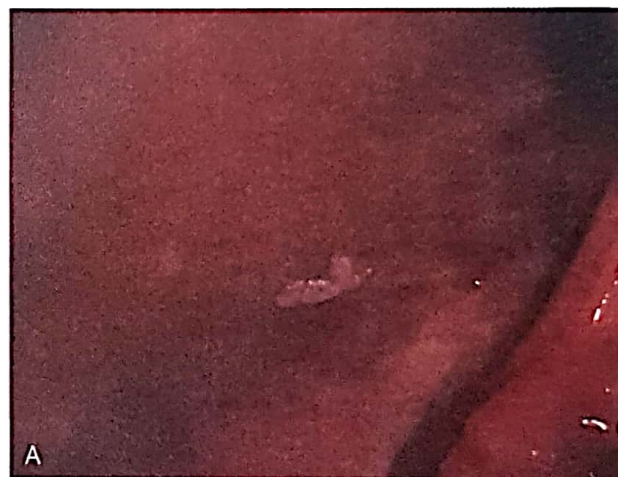
ضایعات التهابی دهان

- زخم‌های آفتی، زخم‌های دردناک سطحی هستند که



شکل ۱۴-۲. ضایعات تکثیری فیبرو. A، فیبروما، ندول اگزوفیتیک صاف صورتی بر روی مخاط دهان. B، گرانولوم پیوژن. توده اگزوفیتیک اریتماتوی خونریزی دهنده که از مخاط لثه منشأ می‌گیرد.

یا پلاک سفید که تراشیده نمی‌شود و نمی‌توان به صورت کلینیکی یا پاتولوژیکی، آن را به عنوان هیچ بیماری دیگری توصیف کرد، تعریف شده است. این واژه بالینی برای ضایعاتی اختصاص داده شده است که در حفره دهان و در فقدان هر عامل اتیولوژیک شناخته شده‌ای به وجود می‌آیند (شکل ۱۴-۳، A). بنابراین، لکه‌های سفیدی که در نتیجه تحریک واضح یا مواردی مانند لیکن پلان یا کاندیدیازیس ایجاد می‌شوند به عنوان لکوپلاکی در نظر گرفته نمی‌شوند، تقریباً ۳٪ از جمعیت جهان، لکوپلاکی دارند، که از این مقدار ۲۵-۵٪ آنها پیش بدخیم بوده و ممکن است به سمت کارسینوم سلول سنگفرشی پیش بروند. بنابراین، تا زمانی که خلاف آن به وسیله بررسی بافت‌شناسی ثابت گردد، تمامی لکوپلاکی‌ها باید پیش‌بدخیم در نظر گرفته شوند. یک ضایعه مرتبط اما با شیوع کمتر، اریتروپلاکی، یک منطقه قرمز، مخملی است که به نسبت مخاطی که آن را احاطه کرده است مسطح یا کمی فرورفته می‌باشد. اریتروپلاکی با خطر بسیار بیشتری برای تبدیل شدن به بدخیمی به نسبت لکوپلاکی همراه می‌باشد. در حالی که، لکوپلاکی و اریتروپلاکی ممکن است در بزرگسالان در هر سنی دیده شود، به طور معمول افراد بین ۴۰ تا ۷۰ سال را با برتری ۲ به ۱ در مردان متأثر می‌سازد. اگرچه، اتیولوژی آن چند علتی است، مصرف تنباکو (سیگارها [cigarettes]، پپ‌ها، سیگارها و تنباکوی جویدنی)، شایع‌ترین عامل خطر برای لکوپلاکی و اریتروپلاکی است.



شکل ۱۴-۳. لکوپلاکی. A، تظاهر بالینی لکوپلاکی به شدت متغیر است. در این مثال، ضایعه دارای سطح صاف به همراه حاشیه‌هایی است که به خوبی مشخص بوده و برجستگی جزئی دارد. B، تظاهر بافت‌شناسی لکوپلاکی، دیسپلازی را نشان می‌دهد، که به وسیله پلئومورفیسم هسته‌ای و سلولی و فقدان بلوغ طبیعی مشخص می‌شود.

ریخت‌شناسی

لکوپلاکی شامل طیفی از اشکال بافت‌شناسی است که از هایپرکراتوز بر روی ضایعات مخاطی ضخیم، آکانتوتیک اما

پانوزن

سرطان‌های سنگفرشی در اروفارنکس، از طریق دو مسیر پاتوژنیک جدا به وجود می‌آیند. یک گروه از تومورها در حفره دهانی، عمدتاً در افرادی که مصرف کننده‌های مزمن الکل و تنباکو هستند (هم استنشاقی و هم جویدنی) بروز می‌یابند. تعیین توالی‌های عمقی این سرطان‌ها، موتاسیون‌های مکرری را آشکار ساخته که دارای یک نشانه (امضای مولکولی بوده و منطبق با مواجهه با کارسینوژن‌های موجود در تنباکو هستند. معمولاً این موتاسیون‌ها، TP53 و ژن‌هایی که تمایز سلول‌های سنگفرشی را تنظیم می‌کنند، مانند P63 و NOTCH1 را شامل می‌شوند. گروه دوم از این تومورها تمایل دارند که در کریپت‌های لوزه یا در قاعده زبان بروز یابند و گونه‌های سرطانزای ویروس پاپیلومای انسانی (HPV)، خصوصاً HPV-16 را در خود پناه داده‌اند. این تومورها، موتاسیون‌های بسیار کمتری نسبت به آنها که با تماس با تنباکو مربوطند را حمل می‌کنند و اغلب شامل بیان بیش از حد P16 - یک مهارکننده کیناز وابسته به سیکلین - می‌باشند. پیش‌بینی می‌شود که شیوع کارسینوم سلول سنگفرشی اروفارنکس که با HPV مرتبط است، از مشابه آن در سرطان گردن رحم در دهه آینده پیش بیفتد، که این مسأله تا اندازه‌ای به مکان آناتومیک منشأ مربوط می‌شود - کریپت‌های لوزه، قاعده زبان، و اروفارنکس - به سهولت قابل دسترسی یا آماده برای غربالگری سائیتولوژی نمی‌باشند (برخلاف گردن رحم). به طور قابل ملاحظه، پیش‌آگهی بیماران دارای تومورهای مثبت برای HPV به نسبت آنهایی که تومورهای HPV - منفی دارند، بهتر می‌باشد. واکسن HPV، که بر علیه سرطان گردن رحم حفاظت‌کننده است، امیدهایی را برای محدودسازی شیوع رو به رشد کارسینوم سلول سنگفرشی اروفارنکس مرتبط با HPV ایجاد کرده است.

در هند و آسیای جنوب شرقی، جویدن تنبول (betel quid) و پان (paan)، فاکتورهای مهم مستعدکننده‌ای هستند. Betel quid "جوشانده جادویی"^(۱) است که حاوی araca nut، آهک مرده، و تنباکو می‌باشد، که تمامی این مواد در برگ تنبول پیچیده می‌شوند. این مسئله محتمل است که این تومورها هم از مسیری مشابه آنچه در تومورهای مرتبط با مصرف تنباکو در غرب مشخص شده است، برمی‌خیزند.

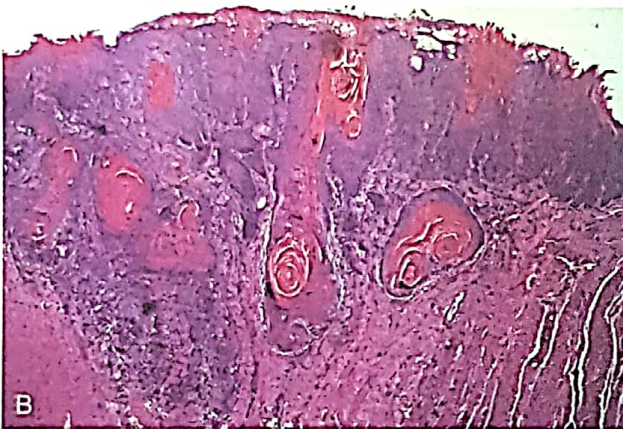
منظم تا دیسپلازی واضحی که گاه با کارسینوم درجا ادغام می‌گردد، متغیر می‌باشد (شکل ۳-۱۴، B). شدیدترین تغییرات دیسپلاستیک در همراهی با اریتروپلاکی وجود دارند، و بیش از ۵۰٪ از موارد تحت تبدیل و تغییر به بدخیمی قرار می‌گیرند. با افزایش دیسپلازی و آناپلازی، انفیلتراسیون التهابی سلولی شامل لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها اغلب در زیر ضایعه وجود دارد.

کارسینوم سلول سنگفرشی

تقریباً ۹۵٪ از سرطان‌های حفره دهان، کارسینوم‌های سلول سنگفرشی هستند، و از تعداد باقیمانده بیشترین میزان را آدنوکارسینوم‌های غدد بزاقی تشکیل می‌دهند که متعاقباً مورد بحث قرار می‌گیرند. این بدخیمی اپی‌تلیالی مهاجم، ششمین نئوپلاسم شایع در تمام دنیای امروز است. علی‌رغم پیشرفت‌های بیشتر در زمینه درمان، مجموع میزان بقای طولانی‌مدت، کمتر از ۵۰٪ در ۵۰ سال گذشته بوده است. این چشم‌انداز ناراحت‌کننده به علت فاکتورهای متعددی است، که برجسته‌ترین آنها، این واقعیت است که سرطان دهان، اغلب در مرحله پیشرفته تشخیص داده می‌شود.

تومورهای اولیه متعددی ممکن است در ابتدای تشخیص، به میزان تخمینی ۳٪ تا ۷٪ در سال، وجود داشته باشند، اما اغلب بعداً شناسایی می‌شوند. در بیمارانی که ۵ سال پس از تشخیص تومور اولیه زنده مانده‌اند، تا ۳۵٪ احتمال بروز حداقل یک تومور اولیه جدید را در این فاصله زمانی دارند. ظهور این تومورهای ثانویه، خصوصاً برای افرادی که ضایعات اولیه در آنها کوچک بوده است، می‌تواند ویرانگر باشد. بنابراین، علی‌رغم میزان بقای ۵ ساله بالاتر از ۵۰٪ برای بیماران دارای تومورهای کوچک، این بیماران، غالباً از تومورهای اولیه مجدد می‌میرند. بنابراین، پایش و شناسایی زودهنگام ضایعات جدید پیش‌بدخیم برای بقای طولانی‌مدت در بیماران دارای کارسینوم سلول سنگفرشی دهانی حیاتی می‌باشد.

افزایش خطر بالای تومورهای اولیه بعدی در این بیماران ایده "field cancerization" را به دنبال داشته است. این فرضیه مطرح می‌کند که تومورهای اولیه متعدد به صورت مستقل در نتیجه سالیان متوالی تماس مخاطی مزمن با کارسینوژن‌ها مانند الکل یا تنباکو ایجاد شده و توسعه می‌یابند (بعداً توضیح داده می‌شود).



شکل ۱۴-۴. کارسینوم سلول سنگفرشی دهان. A. تظاهر بالینی، زخم‌شدگی و اندوراسیون مخاط دهانی را نشان می‌دهد. B. تظاهرات بافت‌شناسی، لاته‌ها و جزایر بیشمار از کراتینوسیت‌های بدخیم را نشان می‌دهد که به استرومای بافت همبند زیرین تهاجم کرده‌اند.

بیماری‌های غدد بزاقی

سه غده بزاقی اصلی وجود دارد - پاروتید، تحت‌فکی، تحت‌زبانی و همچنین تعداد بیشمار غدد بزاقی فرعی (کوچک) که در سرتاسر مخاط دهان پخش می‌باشند. بیماری التهابی یا سرطانی در هر کدام از اینها می‌تواند ایجاد گردد.

خشکی دهان (Xerostomia)

گزروستومی، به عنوان دهان خشک در نتیجه کاهش در تولید بزاق تعریف شده است. شیوع آن در بین جمعیت متفاوت می‌باشد، اما در بیش از ۲۰٪ از افراد بالای ۷۰ سال گزارش شده است. این مشکل، تظاهر اصلی بیماری اتوایمیون سندرم شوگرن

ریخت‌شناسی

کارسینوم سلول سنگفرشی، ممکن از هر جایی در حفره دهان برخیزد. هر چند، سطح رویی (ونترال) زبان، کف دهان، لب تحتانی، کام نرم و لثه شایع‌ترین محل‌های آن می‌باشند (شکل ۴-۱۴، A). در مراحل اولیه، این سرطان‌ها می‌توانند به صورت پلاک‌های برجسته، سفت، مروارید مانند یا به صورت افزایش ضخامت‌های مخاطی نامنظم، خشن یا زگیل مانند خودشان را نشان دهند. هر کدام از این طرح‌ها ممکن است بر روی زمینه یک لکوپلاکی یا اریتروپلاکی سوار گردند. به موازاتی که این ضایعات بزرگ می‌شوند، به طور معمول، توده‌هایی زخمی و بیرون‌زده‌ای را تشکیل می‌دهند که حدودی نامنظم و سفت یا لبه‌های برگشته دارند. بررسی هیستوپاتولوژیک نشان داده است که کارسینوم سلول سنگفرشی از ضایعات پیش‌ساز دیسپلاستیک ایجاد می‌شود. طرح‌های بافت‌شناسی از نئوپلاسم‌های کراتینیزه خوب تمایز یافته (شکل ۴-۱۴، B) تا اشکال آناپلاستیک، و گاهی تومورهای سارکوماتوئید متغیر می‌باشند. هر چند، درجه تمایز بافت‌شناسی، که به وسیله درجه نسبی کراتینیزاسیون تعیین می‌شود، الزاماً با رفتار بیولوژیکی آنها مرتبط نمی‌باشد. به طور تیپیک، کارسینوم سلول سنگفرشی قبل از متاستاز به طور موضعی انتشار می‌یابد. گره‌های لنفاوی گردنی، شایع‌ترین محل‌های متاستاز ناحیه‌ای می‌باشند و مکان‌های شایع برای متاستازهای دوردست شامل: گره‌های لنفاوی مدیاستن، ریه‌ها، و کبد می‌باشند.

خلاصه

ضایعات حفره دهان

- فیروم‌ها و گرانولوم‌های پیوژن، ضایعات واکنشی شایع مخاط دهان هستند.
- لکوپلاکی‌ها، پلاک‌های مخاطی هستند که می‌توانند به بدخیمی تبدیل شوند.
- ریسک تبدیل شدن به بدخیمی در اریتروپلاکی بیشتر است (به نسبت لکوپلاکی).
- بیشترین سرطان‌های حفره دهان، کارسینوم‌های سلول سنگفرشی می‌باشند.
- به طور کلاسیک، کارسینوم‌های سلول سنگفرشی با استفاده از الکل و تنباکو مرتبط می‌باشند، اما شیوع ضایعات مرتبط با HPV در حال افزایش است.

اورئوس و استرپتوکوک ویریدنس می باشند. انسداد مجرا به وسیله سنگ ها (sialolithiasis)، مقدمه ای شایع برای عفونت است و همچنین ممکن است به وسیله بقایای غذایی به هم چسبیده یا ادم در نتیجه آسیب القاء گردد. دهیدراتاسیون و کاهش عمل ترشح بزاق هم ممکن است زمینه را برای تهاجم باکتری مناسب سازد و گاهی با درمان طولانی مدت فنوتیازین همراه می باشد، که این دارو، ترشح بزاق را سرکوب می سازد. دهیدراتاسیون سیستمیک، به همراه کاهش ترشح بزاقی، ممکن است بیماران مسن را متعاقب اعمال جراحی مازور قفسه سینه یا شکم مستعد پاروتیدیت باکتریال چرکی سازد. این فرآیند انسدادی و تهاجم باکتری منجر به عفونت غیراختصاصی غدد درگیر شده که می تواند تا درجه زیادی بینابینی بوده، یا در زمانی که توسط استافیلوکوک یا سایر پیوژن ها القاء می گردد، با نکروز چرکی آشکار و تشکیل آبسه همراه شود.

سیالادنیت اتوایمیون، که سندرم شوگرن هم خوانده می شود، در فصل ۴ مورد بحث قرار گرفته است.

نئوپلاسم ها

علی رغم ریخت شناسی نسبتاً ساده، غدد بزاقی سبب حداقل ۳۰ تومور می شوند که از نظر بافت شناسی متمایز از هم می باشند. همان طور که در جدول ۱-۱۴ نشان داده شده است، تعداد اندکی از این نئوپلاسم ها مسؤول بیش از ۹۰٪ از تومورها هستند. در کل، تومورهای غدد بزاقی، نسبتاً ناشایع می باشند و کمتر از ۲٪ از تمامی تومورهای انسان را دربر می گیرند. تقریباً ۶۵٪ تا ۸۰٪ آنها از پاروتید برمی خیزند، ۱۰٪ از غده تحت فکی، و باقیمانده آنها از غدد بزاقی فرعی که غدد زیرزبانی را هم دربر می گیرد. تقریباً ۱۵٪ تا ۳۰٪ تومورهای غدد پاروتید، بدخیم می باشند. در مقابل، تقریباً ۴۰٪ از تومورهای تحت فکی، ۵۰٪ از تومورهای غدد بزاقی فرعی، و ۷۰ تا ۹۰٪ از تومورهای زیرزبانی سرطانی می باشند. بنابراین، احتمال اینکه توموری در غده بزاقی بدخیم باشد، به طور معکوسی با اندازه غده نسبت دارد. تومورهای غدد بزاقی، معمولاً در بزرگسالان به همراه غلبه اندکی در زنان روی می دهند، اما تقریباً ۵٪ آنها در کودکان جوانتر از ۱۶ سال روی می دهند. طرح بافت شناسی هر چه که باشد، بدخیمی های غده پاروتید در جلو و زیر گوش تورم ایجاد می کنند. در مجموع، در هنگام تشخیص اولیه، چه ضایعات خوش خیم و چه ضایعات بدخیم، معمولاً ۴-۶ سانتی متر قطر دارند و جز در موارد تومورهای بدخیم غفلت شده در لمس متحرک می باشند.

می باشد، که معمولاً با چشم های خشک هم همراه است (فصل ۴). همچنین کمبود ترشحات بزاقی، یک عارضه اصلی ناشی از درمان رادیوتراپی است. به هر حال، گزروستومی بیشتر در نتیجه انواع داروهایی که به طور شایع تجویز شده اند، دیده می شود، که شامل عوامل آنتی کولینرژیک، ضد افسردگی/ ضد جنون، دیورتیک، داروهای ضد فشارخون بالا، سداتیو، شل کننده عضلانی، ضد درد، و آنتی هیستامین ها می باشد. حفره دهان، ممکن است فقط مخاط خشک و/یا آتروفی پاپیلاهای زبان، به همراه شقاق یا زخم ها را بروز دهد و یا در سندرم شوگرن، با بزرگ شدن التهابی غدد بزاقی همراه گردد. عوارض گزروستومی شامل افزایش میزان پوسیدگی های دندان و کاندیدیازیس، و همچنین سختی در بلع و صحبت کردن می باشد.

التهاب غده بزاقی^(۱)

سیالادنیت، یا التهاب غدد بزاقی می تواند به علت تروما، عفونت ویروسی یا عفونت باکتریایی، یا بیماری اتوایمیون القاء شود. شایع ترین فرم سیالادنیت ویروسی، اورئوس می باشد که می تواند منجر به بزرگی تمام غدد بزاقی شود اما غالباً پاروتیدها را درگیر می کند. ویروس اورئوس یک پارامیکسوویروس است که با ویروس های انفلوانزا و پاراآنفلوانزا مرتبط می باشد. ویروس اورئوس، التهاب بینابینی ایجاد می کند که با انفیلتراسیون التهابی تک هسته ای مشخص می گردد. اگرچه بیماری اورئوس در کودکان اغلب اوقات یک وضعیت خودبه خود محدودشونده و خوش خیم است، در بزرگسالان ممکن است سبب پانکراتیت یا اورکیت شود، که اورکیت گاهی باعث ایجاد عقیمی می گردد.

موکوسل، شایع ترین ضایعه التهابی غدد بزاقی است، و در نتیجه بسته شدن یا پاره شدن مجرای غده بزاقی به وجود می آید که با پیامد نشت بزاق به درون استرومای بافت همبند مجاور همراه است. موکوسل، اکثراً در نوپایان، بالغین جوان، و افراد مسن روی می دهد، و به طور معمول به صورت تورم مواج لب تحتانی تظاهر می یابد، که ممکن است اندازه آن خصوصاً در ارتباط با غذاها تغییر یابد (شکل ۵-۱۴A). بررسی بافت شناسی، فضای کیست ماندی را که به وسیله بافت التهابی گرانولاسیون یا بافت همبند فیبرو مفروش می باشد و از موسین و سلول های التهابی، خصوصاً ماکروفاژها پر شده است، را نشان می دهد (شکل ۵-۱۴B). خارج سازی کامل کیست و لبول غده بزاقی فرعی، درمان قطعی آن است.

سیالادنیت باکتریایی، عفونت شایعی است که در اکثر اوقات غدد بزاقی اصلی، خصوصاً غدد تحت فکی را درگیر می سازد. شایع ترین پاتوژن های باکتریایی، استافیلوکوک

1- sialadenitis

جدول ۱-۱۴. طبقه‌بندی هیستوپاتولوژی و شیوع رایج‌ترین تومورهای خوش‌خیم و بدخیم غده بزاقی

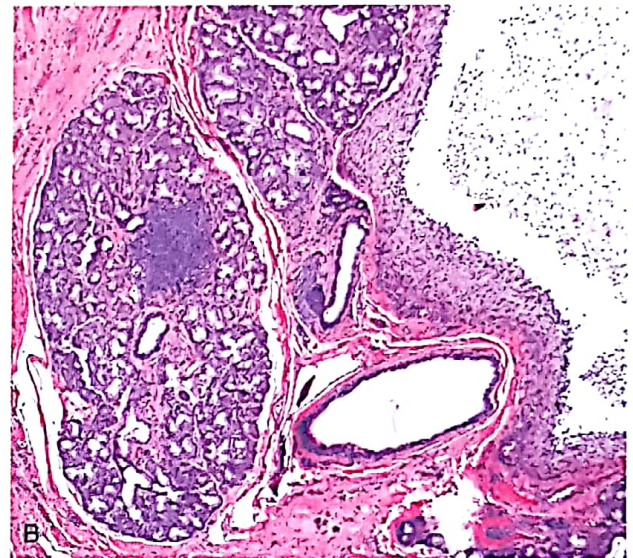
خوش‌خیم	بدخیم
آدنوم پلئومورفیک (۵۰٪)	کارسینوم موکوپیدرموئید (۱۵٪)
تومور وارتین (۵٪)	کارسینوم سلول آسینی (۶٪)
انکوسایتوم (۲٪)	آدنوکارسینوم NOS (۶٪)
سیستادنوم (۲٪)	کارسینوم آدنوئید سیستیک (۴٪)
آدنوم سلول بازال (۲٪)	تومور مخلوط بدخیم (۳٪)

NOS: not otherwise specified

پلئومورفیک، تومورهای خوش‌خیمی هستند که از مخلوطی از سلول‌های مجرای (اپی‌تلیال) و میوپی‌تلیال تشکیل شده‌اند، بنابراین هم تمایز اپی‌تلیال و هم مزانشیمال را نمایش می‌دهند، المان‌های اپی‌تلیال در تمامی ماتریکس پراکنده شده‌اند، که ممکن است حاوی مخلوط متنوعی از بافت میگزوئید، هیالین، کندروئید (غضروفی)، و حتی استخوانی باشند. در بعضی از آدنوم‌های پلئومورفیک، المان‌های اپی‌تلیالی غالبند، در سایرین، تنها در کانون‌های دور از هم حضور دارند. این تنوع بافت‌شناسی سبب نامگذاری جایگزین آن به عنوان تومور مخلوط شده^(۱) است که البته کمتر ترجیح داده می‌شود. این تومورها، به طور ثابت بیان بیش از حدی از عامل رونویسی PLAG1 دارند که اغلب به علت نوآرایی‌های کروموزومی است که ژن PLAG1 را شامل می‌شوند، اما اینکه چگونه PLAG1 در ایجاد تومور مشارکت دارد، نامعلوم است.

آدنوم‌های پلئومورفیک، اگر به طور ناکامل برداشته شوند، مجدداً عود می‌کنند: میزان عود پس از درآوردن ساده هسته تومور به ۲۵٪ می‌رسد، اما پس از برداشتن وسیع، تنها ۴٪ است. در هر دو صورت، ریشه‌های عود تومور نتیجه عدم تشخیص گسترش‌های جزئی تومور به بافت‌های نرم اطراف می‌باشند. کارسینومی که از آدنوم پلئومورفیک برمی‌خیزد، به طور متنوعی به عنوان *carcinoma ex pleomorphic adenoma* یا تومور مخلوط بدخیم منسوب می‌شود. شیوع تغییر شکل بدخیمی با زمان افزایش می‌یابد، که از ۲٪ برای توموری که کمتر از ۵ سال حضور دارد تا تقریباً ۱۰٪ برای تومورهایی که بیش از ۱۵ سال حضور دارند، می‌باشد. سرطان، معمولاً شکل یک آدنوکارسینوم یا کارسینوم تمایز نیافته را به خود می‌گیرد. متأسفانه، اینها با میزان مرگ و میر ۳۰٪ تا ۵۰٪ در ۵ سال در بین مهاجم‌ترین نئوپلاسم‌های بدخیم غدد بزاقی قرار دارند.

1- mixed tumor

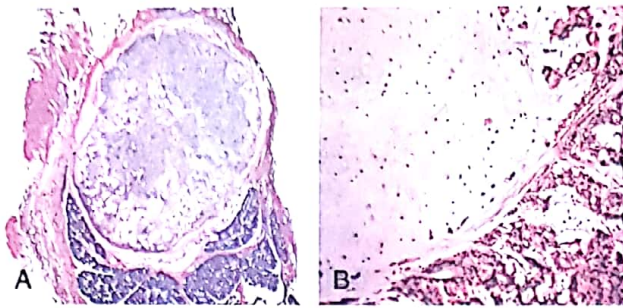


شکل ۵-۱۴. موکوسل. A. ضایعه پر از مایعی که موج می‌باشد، بر روی لب پایین متعاقب تروما. B. حفره‌ای شبیه کیست (سمت راست) که با ماده موسینی پر شده است و به وسیله بافت گرانولاسیون سازمان یافته‌ای پوشیده شده است.

تومورهای خوش‌خیم ممکن است برای ماه‌ها تا سالیان متوالی حضور داشته باشند، قبل از اینکه از نظر کلینیکی مورد توجه قرار گیرند، در حالی که بدخیمی‌ها اغلب به سرعت مورد توجه قرار می‌گیرند، که احتمالاً به دلیل رشد سریع آنهاست. به هر حال، معیارهای قابل اعتمادی در زمینه‌های بالینی برای افتراق ضایعات خوش‌خیم از بدخیم وجود ندارد و بررسی هیستوپاتولوژی ضروری می‌باشد.

آدنوم پلئومورفیک

آدنوم‌های پلئومورفیک، به صورت توده‌های مجزای بدون درد، با رشدی آهسته، و متحرک نمایان می‌شوند. آنها ۶۰٪ از تومورهای پاروتید را تشکیل می‌دهند، در غدد تحت‌فکی کمتر شایعند، و در غدد بزاقی فرعی نسبتاً نادرند. آدنوم‌های



شکل ۶-۱۴. آدنوم پلئومورفیک. A. در بزرگ‌نمایی پایین، یک تومور با حدود کاملاً مشخص به همراه پارانشیم غدد بزاقی مجاور نرمال دیده می‌شود. **B.** در بزرگ‌نمایی بالا، سلول‌های اپی‌تلیال به علاوه سلول‌های میوای‌تلیال درون بستر کندروئید دیده می‌شوند.

ریخت‌شناسی

کارسینوم‌های موکوپیدروئید، می‌توانند به قطر ۸ سانتی‌متر برسند و اگرچه ظاهراً حدود مشخصی دارند، فاقد کپسول‌های معین و مشخص بوده و غالباً انفیلتراتیو می‌باشند. سطح برش آنها خاکستری کمرنگ تا سفید است و خیلی اوقات کیست‌های موسینی کوچک را نشان می‌دهند. در بررسی بافت‌شناسی، این تومورها، شامل: **طناب‌ها، صفحات، یا کیست‌هایی می‌باشند که با سلول‌های سنگفرشی، موکوسی، یا بینابینی پوشیده شده‌اند.** این آخری، نوعی سلول هیبریدی هم با خصوصیات سنگفرشی و هم دارای واکوئول‌های حاوی موکوس می‌باشد که اکثراً به راحتی توسط رنگ‌آمیزی موسین شناسایی می‌شوند. از نظر سیتولوژی، سلول‌های تومور ممکن است ظاهری خوش‌خیم یا به شدت آناپلاستیک و به طور غیرقابل اشتباهی بدخیم داشته باشند. براین اساس، کارسینوم‌های موکوپیدروئید به صورت درجه پایین، متوسط، یا بالا طبقه‌بندی می‌شوند.

ریخت‌شناسی

به طور معمول، آدنوم‌های پلئومورفیک خود را به صورت توده‌های گرد با حدود کاملاً مشخص نشان می‌دهند که ندرتاً در بزرگترین قطر خود از ۶ سانتی‌متر می‌گذرند. اگرچه کپسول‌دار هستند، در بعضی محل‌ها (خصوصاً کام) کپسول به طور کامل تشکیل نشده است، و رشد انبساطی سبب ایجاد نفوذ در بافت‌های مجاور می‌شود. سطح برش آن سفید - خاکستری است و به طور معمول حاوی مناطق میگزوئید و کندروئید نیمه‌شفاف آبی (شبه غضروفی) می‌باشد. برجسته‌ترین تظاهر بافت‌شناسی، ناهمگنی ویژه آنها می‌باشد. المان‌های اپی‌تلیال مشابه سلول‌های مجرای یا میوای‌تلیال به صورت مجاری، آسینی‌ها، توپول‌های نامنظم، رشته‌ها، یا حتی صفحات چیده شده‌اند. اینها، به طور معمول در داخل زمینه‌ای شبه‌مزانشیمی از بافت میگزوئید سست که حاوی جزایری از کندروئید و به ندرت کانون‌های استخوانی می‌باشند، پراکنده شده‌اند (شکل ۶-۱۴). گاه سلول‌های پوششی مجاری خوب شکل گرفته‌ایی را تشکیل می‌دهند که به وسیله سلول‌های مکعبی تا استوانه‌ای پوشیده شده‌اند و با لایه‌ای از سلول‌های میوای‌تلیال کوچک و عمیقاً پررنگ که در زیر آنها قرار گرفته‌اند همراه می‌باشند. جزایری از اپی‌تلیوم سنگفرشی تمایز یافته، نیز ممکن است وجود داشته باشد. در اکثر موارد، هیچ دیس‌پلازی اپی‌تلیال یا فعالیت میتوزی مشهود نیست. هیچ تفاوتی در رفتار بیولوژیک، مابین تومورهای تشکیل شده از عمدتاً المان‌های اپی‌تلیال و آنهایی که عمدتاً از المان‌های مزانشیمال درست شده‌اند، مشاهده نشده است.

کارسینوم موکوپیدروئید

کارسینوم‌های موکوپیدروئید از مخلوط متنوعی از سلول‌های سنگفرشی، سلول‌های مترشحه موکوس، و سلول‌های بینابینی تشکیل شده‌اند. این نئوپلاسم‌ها، تقریباً ۱۵٪ از تمامی تومورهای غده بزاقی را شامل می‌شوند، و در حالی که عمدتاً (۶۰٪ تا ۷۰٪) در پاروتیدها روی می‌دهند، بخش بزرگی از بدخیمی‌های غده بزاقی در سایر غدد، مخصوصاً غدد بزاقی فرعی را نیز شامل می‌شوند. در کل، کارسینوم موکوپیدروئید، شایع‌ترین تومور اولیه بدخیم غدد بزاقی است. این تومور، به طور شایع با بازآرایی‌های کروموزومی که *MAML2* را درگیر می‌سازند - ژنی که یک پروتئین سیگنالی در مسیر Notch را کدگذاری می‌کند - مرتبط می‌باشد.

سیر بالینی و پیش‌آگهی، به درجه بافت‌شناسی بستگی دارد. تومورهای درجه پایین، ممکن است به طور موضعی تهاجم کنند و عود، در ۱۵٪ از موارد روی می‌دهد، اما تنها به ندرت متاستاز می‌دهند و میزان بقای ۵ ساله، بیش از ۹۰٪ است. برعکس، بدخیمی‌های درجه بالا و با حد کمتری تومورهای درجه متوسط، مهاجم بوده و به سختی برداشته می‌شوند. در نتیجه، اینها در ۲۵٪ تا ۳۰٪ موارد عود می‌کنند، و تقریباً در ۳۰٪ موارد به مناطق دوردست متاستاز می‌دهند. میزان بقای ۵ ساله در اینها، تنها ۵۰٪ است.

خلاصه

بیماری های غدد بزاقی

- سیالادنتیت (التهاب غدد بزاقی)، می تواند به علت تروما، عفونت (مانند اوریون)، یا واکنش خودایمنی ایجاد شود.
- آدنوم پلئومورفیک، یک نئوپلاسم با رشد آهسته است که از مخلوطی ناهمگن از سلول های اپی تلیال و مزانشیمال تشکیل شده است.
- کارسینوم موکوپیدرموئید، یک نئوپلاسم بدخیم است که دارای تهاجم بیولوژیکی متغیری بوده و از مخلوطی از سلول های سنگفرشی و موکوسی تشکیل شده است.

کیست ها و تومورهای ادونتوزنیک

برخلاف سایر مناطق اسکلتی، کیست های پوشیده با اپی تلیوم در آرواره ها شایعند. تعداد زیادی از این کیست ها، از بقایای پوشش ادونتوزنیک مشتق شده اند. در مجموع، این کیست ها، به عنوان التهابی یا تکاملی تقسیم بندی می شوند. در اینجا، تنها شایع ترین این ضایعات مدنظر قرار می گیرد.

کیست *dentigerous* از اطراف تاج یک دندان جوانه نزده منشأ می گیرد و تصور می شود که نتیجه تخریب فولیکول دندانی است (بافت خاستگاهی که سطح مینای دندان را می سازد). در بررسی رادیوگرافی، این ضایعات تک حفره ای، اغلب با دندان های آسیای سوم (عقل) بهم چسبیده مرتبط می باشد. آنها، به وسیله پوشش سنگفرشی نازک و مطبق پوشیده شده اند که به طور معمول با یک انفیلتراسیون التهابی مزمن متراکم در بافت همبندی زیرین همراه می باشد. برداشتن کامل آنها، شفا بخش می باشد.

کراتوکیست های ادونتوزنیک در هر سنی می توانند روی دهند، اما در افراد بین ۱۰ تا ۴۰ سال شایع ترند، در مردان غالبند، و به طور معمول در خلف فک تحتانی جای دارند. افتراق کراتوکیست ادونتوزنیک از سایر کیست های ادونتوزنیک مهم است، زیرا اینها به طور موضعی مهاجمند و میزان عود بالایی دارند. در بررسی رادیوگرافی، کراتوکیست های ادونتوزنیک به صورت لوسنسی های تک حفره ای یا چند حفره ای با حدود کاملاً مشخص دیده می شوند. در بررسی بافت شناسی، پوشش کیست شامل یک لایه نازک از اپی تلیوم سنگفرشی مطبق پاراکراتینه یا ارتوکراتینه می باشد که با یک لایه سلول بازال مشخص و یک پوشش سطحی لومینال چین خورده همراه می باشد. درمان، نیازمند برداشتن کامل و تهاجمی است؛ برداشتن ناکافی با میزان عود تا حد ۶۰٪ همراه است. کراتوکیست های ادونتوزنیک متعدد، ممکن است خصوصاً در بیمارانی که سندرم کارسینوم سلول بازال (sindrom Gorlin) دارند، بروز کند. برخلاف کیست های تکاملی که توضیح داده شد، کیست

پری اپیکال یک اتیولوژی التهابی دارد. این ضایعات، شدیداً شایع، در رأس دندان در نتیجه پولیتی که از دیر هنگام وجود داشته - که آن نیز به نوبه خود به دلیل پوسیدگی پیشرفته یا تروما ایجاد شده است - روی می دهند. نکرور بافت پولپ، که می تواند از طول ریشه عبور کند و از رأس دندان به سمت استخوان آلوئولار اطراف خارج شود، می تواند به سمت آسپری اپیکال پیش رود. با گذشت زمان، بافت گرانولاسیون می تواند (با یا بدون پوشش اپی تلیال) ایجاد گردد. اینها، اغلب به عنوان گرانولوم پری اپیکال شناخته می شوند. اگرچه این ضایعه، التهاب گرانولوماتوزی حقیقی را نشان نمی دهد - دورانداختن نام گذاری قدیمی، مانند عادات غلط - مشکل است. ضایعات التهابی پری اپیکال، در نتیجه عوامل باکتریایی یا سایر عوامل مضر در منطقه باقی می مانند. بنابراین برای درمان موفقیت آمیز، حذف کامل عامل مهاجم و به دنبال آن خارج سازی یا ترمیم دندان ضروری می باشد.

تومورهای ادونتوزنیک، گروه پیچیده ای از ضایعات با تظاهرات بافت شناسی گوناگون و رفتارهای بالینی متفاوت می باشند. بعضی از آنها نئوپلاسم حقیقی می باشند، چه خوش خیم و چه بدخیم، در حالی که بقیه، هامارتومی دانسته می شوند. تومورهای ادونتوزنیک، از پوشش ادونتوزنیک، اکتموزانسیم، یا هر دو مشتق می شوند. دو تا از شایع ترین تومورها و مهم از نظر بالینی آمولوبلاستوما و ادونتوما می باشند. آمولوبلاستوماها، از پوشش ادونتوزنیک به وجود می آیند و تمایز غضروفی یا استخوانی را از خود نشان نمی دهند. این ضایعات که به طور تبیین کیستی می باشند، رشدی آهسته دارند، و علی رغم اینکه به طور موضعی تهاجم می کنند، سیر کندی دارند.

ادونتوما شایع ترین نوع تومور ادونتوزنیک - برخاسته از اپی تلیوم است، اما رسوب وسیعی از مینا و عاج دندان را نشان می دهد. ادونتوماها، از طریق برداشتن موضعی، درمان می شوند.

خلاصه

تومورها و کیست های ادونتوزنیک

- آرواره ها، محلی شایع برای کیست های دارای پوشش اپی تلیومی می باشند که از بقایای ادونتوزنیک مشتق شده اند.
- کراتوکیست ادونتوزنیک، از نظر موضعی مهاجم و با میزان بالایی از عود همراه است.
- کیست پری اپیکال، یک ضایعه واکنشی، التهابی است که با تروما یا پوسیدگی دندانی مرتبط است.
- شایع ترین تومورهای ادونتوزنیک، آمولوبلاستوما و ادونتوما هستند.

مری

می‌کند، که تمامی آنها با انقباض یا اسپاسم ناهماهنگ عضلات مشخص می‌شوند. به دلیل اینکه این مسئله بار را روی دیوار مری را افزایش می‌دهد، اسپاسم می‌تواند سبب تشکیل دیورتیکول‌های کوچک نیز بشود.

تون افزایش یافته اسفنکتر تحتانی مری (LES) می‌تواند در نتیجه اختلال در شل شدن عضله صاف به همراه انسداد کارکردی بعدی مری باشد. آسالاژی، با سه گانه شل شدن ناقص LES، تون افزایش یافته LES، و فقدان پرستالسیسم مری مشخص می‌گردد. آسالاژی اولیه، نتیجه ناتوانی نوروهای مهارکننده تحتانی مری است، و به لحاظ تعریف، ایدیوپاتیک می‌باشد. تغییرات دژنراتیو در عصب‌دهی، چه در اعصاب داخلی مری یا عصب واگ خارج مروی یا هسته حرکتی خلفی واگ نیز ممکن است روی دهد. آسالاژی ثانویه، ممکن است در بیماری شاگاس روی دهد، که در آن عفونت با تریپانوزوما کروزلی سبب تخریب شبکه میانتیریک، نارسایی در شل شدن LES، و دیلاتاسیون مری می‌شود. شبکه‌های میانتیریک دژنرال، کولون و حالبی هم ممکن است در بیماری شاگاس متأثر گردند. بیماری شبه آسالاژی ممکن است در موارد زیر هم ایجاد گردد: نوروپاتی اتونوم در دیابتی‌ها، اختلالات انفیلتراتیو مانند بدخیمی، آمیلوئیدوز، یا سارکوئیدوز، و ضایعات هسته‌های حرکتی خلفی که در نتیجه فلج اطفال یا قطع از طریق جراحی روی می‌دهند.

اکتوبی (Ectopia)

بافت‌های اکتوپیک (بقایای تکاملی)، در دستگاه گوارش شایع‌ترین محل برای مخاط معده اکتوپیک، یک سوم فوقانی مری است، که به آن لکه ورودی^(۱) اطلاق می‌شود، اگرچه، عموماً وجود چنین بافتی بدون علامت است، اسیدی که از مخاط معده داخل مری آزاد می‌گردد، می‌تواند سبب دیسفاژی، ازوفازیت، مری بارت، یا بندرت، آدنوکارسینوم گردد. هتروتوپی معده - لکه‌های کوچکی از مخاط اکتوپیک معده در روده باریک یا کولون - ممکن است خود را به صورت از دست دادن خون مخفی ثانویه به زخم پپتیک مخاط مجاور نشان دهد.

مری، از قسمت کرانیال پیش روده ایجاد می‌شود. مری، یک لوله عضلانی توخالی شدیداً انبساط‌پذیری است که از اپی‌گلوت تا نقطه اتصال مروی - معدی ادامه می‌یابد، که این نقطه اتصال درست بالای دیافراگم قرار دارد. بیماری‌های اکتسابی مری، محدوده‌ای از سرطان‌های کشنده تا سوزش سردل دارند، در همراهی با تظاهرات بالینی که از بیماری مزمن و ناتوان‌کننده تا تنها یک ناخوشی آزاردهنده ساده متغیر می‌باشند.

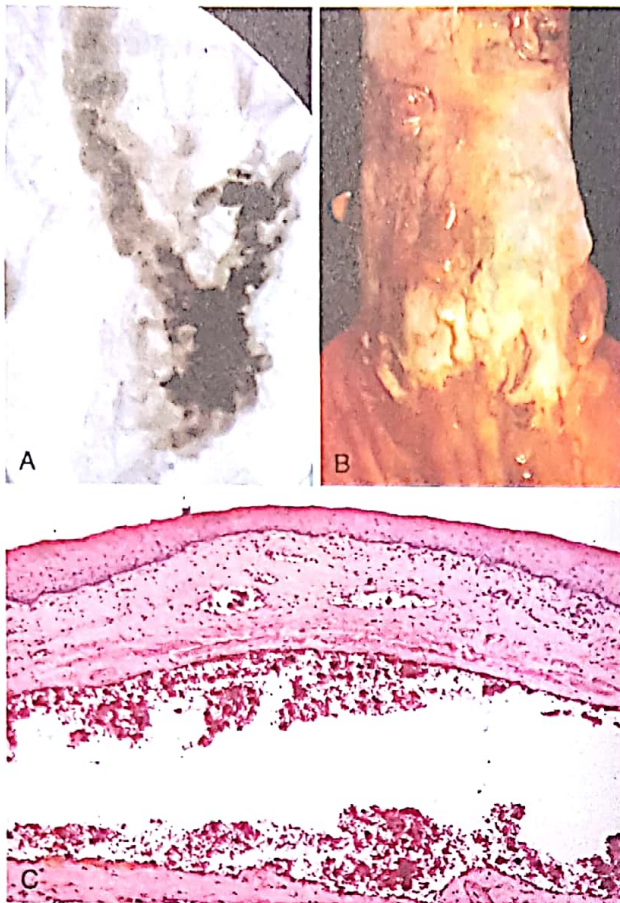
بیماری‌های انسدادی و عروقی

انسداد مکانیکی

آترزی، فیستول‌ها، و دوپلیکاسیون‌ها ممکن است در هر قسمتی از دستگاه گوارش روی دهند. وقتی که اینها مری را درگیر سازند، به مدت کوتاهی پس از تولد کشف می‌گردند که معمولاً به دلیل برگشت شیر پس از شیردادن است، و باید سریعاً اصلاح گردند. فقدان مری - یا *agenesis* - به شدت نادر می‌باشد. آترزی، که در آن، یک طناب نازک بدون کانال، جایگزین سگمانی از مری شده است، شایع‌تر می‌باشد. آترزی، بیشتر نزدیک یا در محل دو شاخه شدن تراشه روی می‌دهد و معمولاً با فیستولی همراه است که کیسه بالایی یا پایینی مری را به برونش یا تراشه متصل می‌سازد. این اتصال غیرطبیعی می‌تواند سبب آسپیراسیون، خفگی، پنومونی یا عدم توازن شدید مایع و الکترولیت‌ها گردد. عبور غذا می‌تواند به دلیل تنگی مری باز داشته شود. معمولاً، باریک شدن مری به علت افزایش ضخامت فیبروزی زیرمخاط، آتروفی لایه موسکولاریس پروپریا و آسیب ثانویه پوششی می‌باشد. تنگی در اکثر موارد به علت التهاب و اسکاری است که به علت رفلاکس معدی - مروی مزمن، اشعه درمانی یا آسیب ناشی از مواد سوزاننده ایجاد شده است. معمولاً دیسفاژی مرتبط با تنگی، پیشرونده است؛ به طور معمول، دشواری در خوردن جامدات، خیلی پیش‌تر از مشکل با مایعات روی می‌دهد.

انسداد عملکردی (functional)

ارسال مؤثر و کارآمد غذا و مایعات به معده، نیازمند موجی هماهنگ از انقباضات پرستالیتیک است. اختلال در حرکت مری با فرآیند فوق تداخل ایجاد کرده و اشکال مختلفی را ایجاد



شکل ۷-۱۴. واریس‌های مری. A. آنژیوگرام واریس‌های مری پیچ‌دار متعددی را نشان می‌دهد. اگرچه آنژیوگرام، مؤثر و قابل توجه می‌باشد، برای تشخیص واریس‌ها، از اندوسکوپی به طور شایع‌تر استفاده می‌گردد. B. منطبق با آنژیوگرام در شکل A، واریس‌های روی هم خوابیده در نمونه پس از مرگ وجود دارند. مناطق پولیپوئید، محل‌های خونریزی واریسی هستند که به وسیله باندهایی بسته شده بودند. C. واریس‌های متسع در زیر مخاط سنگفرشی سالم.

اورژانس طبی است. علی‌رغم مداخله، نیمی از بیماران به علت اولین حمله خونریزی می‌میرند، چه به عنوان نتیجه مستقیم خونریزی یا به علت کومای کبدی که به علت بار پروتئینی برانگیخته شده است، که این بار پروتئینی نتیجه خونریزی داخل لومنی و شوک هایپوولمیک می‌باشد. در بین آنهایی که زنده می‌مانند، اپی‌زودهای اضافی خونریزی، که هر کدام بالقوه کشنده می‌باشند، در بیش از ۵۰٪ از موارد روی می‌دهند. در نتیجه، بیش از نیمی از مرگ‌های مرتبط با سیروز پیشرفته، در اثر پارگی واریس می‌باشند.

واریس‌های مری

بجای بازگشت مستقیم به قلب، خون وریدی از دستگاه گوارش از طریق ورید پورت قبل از رسیدن به ورید اجوف تحتانی به کبد ارسال می‌شود. این طرح جریان خون، مسؤول اثر گذر اول می‌باشد، که در آن داروها و سایر مواد جذب شده از روده‌ها قبل از ورود به جریان خون سیستمیک، توسط کبد پردازش می‌شوند. بیماری‌هایی که سبب قطع این جریان می‌شوند، سبب بروز فشارخون بالای پورت می‌گردند، که این مسأله می‌تواند باعث بروز واریس‌های مری که علت مهم خونریزی مری هستند، بشود.

پاتوژنز

یکی از محدود جاهایی که جریان خون وریدی احشایی و سیستمیک می‌توانند ارتباط برقرار کنند، مری است. بنابراین، فشارخون بالای پورت، ایجاد شاخه‌های جانبی را القاء می‌کند که اجازه شنت خون پورت را به سیستم کاه می‌دهد. به هر حال، این عروق جانبی سبب بزرگ شدن شبکه‌های وریدی ساب‌اپی‌تلیال و زیرمخاطی در داخل مری دیستال می‌شوند. این عروق، که واریس نامیده می‌شوند، در ۹۰٪ از بیماران دچار سیروز ایجاد می‌شوند که اکثراً در ارتباط با بیماری کبد الکلی است. در تمامی دنیا، شایستوزومیاز کبدی دومین علت شایع ایجاد واریس‌ها می‌باشد. جزئیات بیشتر در مورد فشارخون بالای پورت در فصل ۱۵ مدنظر قرار گرفته است.

ریخت‌شناسی

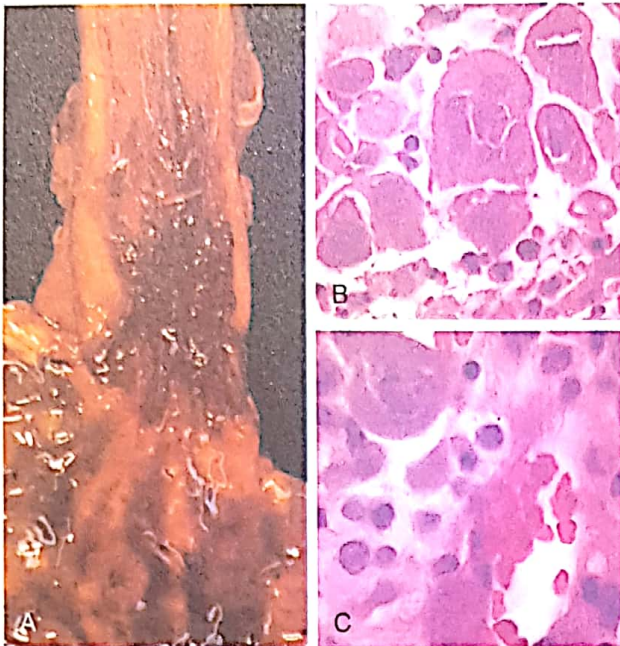
واریس‌ها، می‌توانند به وسیله آنژیوگرافی یافت شوند (شکل ۷-۱۴، A) و به صورت عروق متسع و پیچ و خم‌دار نمایان می‌گردند که اصولاً در محدوده زیرمخاط مری دیستال و معدۀ پروگزیمال قرار دارند. واریس‌ها ممکن است در بررسی ظاهری نمونه‌های حاصله از جراحی یا نمونه‌های پس از مرگ واضح و آشکار نباشند، زیرا اینها در نبود جریان خون رویهم می‌خوابند (شکل ۷-۱۴، B)، مخاط پوشاننده ممکن است سالم باشد (شکل ۷-۱۴، C)، اما اگر گسیختگی و پارگی اتفاق افتاده باشد، مخاط زخمی یا نکروتیک می‌باشد.

تظاهرات بالینی

واریس‌ها، اغلب بدون علامتند، اما پارگی آنها می‌تواند به سمت هماتمز حجیم و مرگ پیش برود. بنابراین، پارگی واریس یک

ازوفازیت

پارگی ها (Lacerations)



شکل ۸-۱۴. ازوفازیت ویروسی. A. نمونه پس از مرگ به همراه زخم های متعدد هرپسی در مری دیستال. B. سلول های سنگفرشی چند هسته ای حاوی انکلوژیون های هسته ای ویروس هرپس. C. سلول های اندوتلیال آلوده با سایتومگالوویروس به همراه انکلوژیون های هسته ای و سیتوپلاسمی.

ازوفازیت عفونی، ممکن است در افراد سالم هم ایجاد شود، اما در آنهایی که ناتوان هستند یا سرکوب سیستم ایمنی دارند، رایج تر می باشد. در این بیماران، عفونت مری ناشی از ویروس های هریس سیمپلکس، ویروس سایتومگال (CMV)، یا ارگانیسم های قارچی شایع می باشد. در بین قارچ ها، شایع ترین پاتوژن، کاندیدا است، اگرچه موکورمایکوزیس و آسپرژیلوزیس هم می تواند روی دهند. همچنین ممکن است مری در بیماری های پوستی همراه با پوسته ریزی مانند: بولوس پمفیگوئید و اپیدرمولیزیس بولوزا، و بندرت، بیماری کرون درگیر شود.

عفونت با قارچ یا باکتری، می تواند اولیه باشد یا زخمی را که از قبل وجود دارد عارضه دار سازد. به طور شایعی باکتری های دهانی غیرپاتوژن، در بستر زخم ها یافت می شوند، در حالی که ارگانیسم های بیماریزا که مسؤول حدود ۱۰٪ از موارد ازوفازیت باکتریایی می باشند، ممکن است به لامینا پروپریا تهاجم کرده و باعث نکروز مخاط پوشاننده منطقه گردند. کاندیدیا زیس، در پیشرفته ترین شکل خود، به وسیله غشاهای کاذب سفید - خاکستری بهم چسبیده ای که از ریشه های قارچی کرکی متراکم و

شایع ترین پارگی های مری، پارگی های مالوری - ویس می باشند، که اغلب با اوغزدن یا استفراغ شدید همراهند، همانند آنچه که در مسمومیت حاد با الکل روی می دهد. به طور طبیعی، شل شدن واکنشی عضلات سیستم گوارشی بر موج انقباضی ضد پریستالتیسمی ناشی از استفراغ پیشی می گیرد. تصور می شود که این شل شدن در طول استفراغ طولانی شکست می خورد، که در نتیجه بازگشت محتویات معده، ورودی معده را در هم شکسته و سبب کشیدگی دیواره مری می شود تا پاره گردد. بیماران، اغلب با هماتمز مراجعه می کنند.

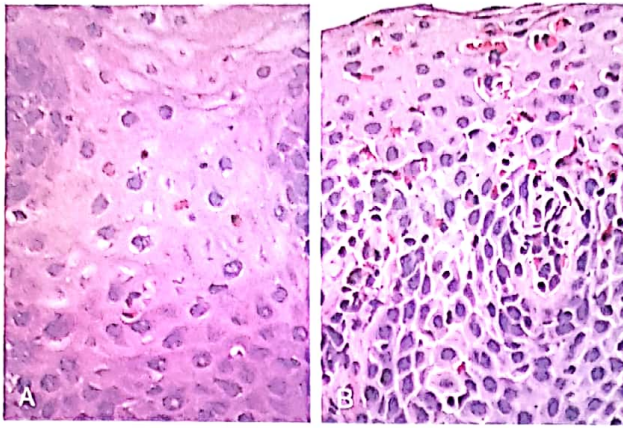
پارگی های تقریباً خطی در سندرم مالوری - ویس^(۱)، به طور طولی جهت گیری شده اند، و از نظر طولی از میلی مترها تا چندین سانتی متر متغیر می باشند، و معمولاً نقطه اتصال مری به معده را قطع می کنند. این پارگی ها، سطحی هستند و عموماً به مداخله جراحی نیاز ندارند، ترمیم آنها سریع و کامل است. برعکس، سندرم بوئر هاو^(۲)، که با پارگی های تمام ضخامت مری و مدیاستینیت مشخص می شود، بندرت روی می دهد و یک رویداد فاجعه آمیز است. عواملی که سبب بروز این سندرم می شوند، مشابه آنهایی هستند که باعث پارگی های مالوری - ویس می شوند، اما شدیدترند.

ازوفازیت شیمیایی و عفونی

مخاط سنگفرشی مطابق مری ممکن است به وسیله محرک های متعددی شامل الکل، اسیدها یا بازهای خورنده، مایعات، شدیداً داغ، و سیگار کشیدن زیاد آسیب ببیند. قرص های دارویی، ممکن است بجای عبور و رسیدن به طور کامل به معده در مری باقی بمانند و همانجا حل شوند و در نتیجه وضعیتی را به نام ازوفازیت القاء شده با دارو ایجاد کنند، عموماً ازوفازیت ناشی از آسیب شیمیایی، تنها سبب دردی خود محدودشونده - خصوصاً اديسوفازی (درد در حین بلع) - می شود. در موارد شدید، خونریزی، تنگی، یا سوراخ شدگی ممکن است روی دهد. آسیب یاتروژنیک مری ممکن است در اثر کموتراپی سایتوتوکسیک، درمان با اشعه، یا بیماری پیوند علیه میزبان روی دهد. تغییرات ریخت شناسی، غیراختصاصی هستند و با زخمی شدن و تجمع نوتروفیل ها همراه می باشند. پرتوافکنی، سبب ایجاد ضخامت عروق خونی با اضافه شدن بعضی از امان های آسیب ایسکمی می شود.

1- Mallory-Weiss syndrome

2- Boerhaave syndrome



شکل ۹-۱۴. ازوفازیت. A. ازوفازیت ریفلاکسی به همراه اتئوزینوفیل های داخل اپی تلیال پراکنده. B. ازوفازیت اتئوزینوفیلی به همراه اتئوزینوفیل های داخل اپی تلیال بیشمار.

ملایم، بافت شناسی مخاط اغلب غیر قابل توجه می باشد. وقتی بیماری مهم تر می شود، **اتئوزینوفیل ها** به درون مخاط سنگفرشی فراخوانده می شوند، به دنبال آنها نوتروفیل ها هم می آیند، که معمولاً با آسیب شدیدتری همراهند (شکل ۹-۱۴، A). **هایپرپلازی ناحیه بازال از ۲۰٪ از کل ضخامت پوشش تجاوز کرده و کشیدگی پایپلاهای لامینا پروپریا، به نحوی که به طرف یک سوم فوقانی پوشش گسترش پیدا کنند نیز ممکن است وجود داشته باشد.**

تظاهرات بالینی

GERD در بزرگسالان با سن بالای ۴۰ سال شایع تر است، اما ممکن است در اطفال و کودکان هم روی دهد. نشانه هایی که با شیوع زیادی گزارش شده اند، شامل: سوزش سردل، دیسفاژی، و کمتر، برگشت قابل ملاحظه ای از محتویات معده با مزه ترش می باشند. بندرت، GERD مزمن با حملاتی از درد شدید قفسه سینه بروز می یابد که ممکن است با بیماری قلبی اشتباه گردد. درمان با مهارکننده های پمپ پروتون، اسیدیته معده را کاهش داده و به طور معمول فراغتی از علایم بیماری را ایجاد می کند. در حالی که شدت علایم ارتباطی نزدیک با درجه آسیب بافت شناسی ندارد، مورد اخیر با طولانی شدن مدت بیماری تمایل به افزایش دارد. عوارض ازوفازیت ریفلاکسی شامل: زخم مری، هماتمز، ملنا، ایجاد تنگی، و مری بارت می باشند.

فتق هیاتال، به واسطه جدایی ستون های دیافراگمی و پیش آمدگی معده به داخل توراکس از داخل شکاف مشخص می گردد. فتق های هیاتال مادرزادی در نوزادان و اطفال

سلول های التهابی تشکیل شده اند و مخاط مری را پوشانده اند، مشخص می گردد.

نمای اندوسکوپی در ازوفازیت ویروسی، اغلب سرنخی برای تشخیص عامل عفونی را نشان می دهد. به طور تیپیک، ویروس های هرپس، زخم هایی با نمای پانچ شده را ایجاد می کنند (شکل ۸-۱۴، A)، و آنالیز هیستوپاتولوژی، انکلوژیون های ویروسی هسته ای را در میان حاشیه ای از سلول های پوششی تخریب شده در لبه های زخم نشان می دهد (شکل ۸-۱۴، B). برعکس، CMV زخم هایی کم عمق تر ایجاد می کند و دارای انکلوژیون های ویژه هسته ای و سیتوپلاسمی در داخل سلول های اندوتلیوم مویرگی و سلول های استروما است (شکل ۸-۱۴، C). رنگ آمیزی ایمونوهیستوکیماکال برای آنتی ژن های ویروسی، می تواند به عنوان وسیله تشخیصی کمکی مورد استفاده قرار گیرد.

ازوفازیت ریفلاکسی

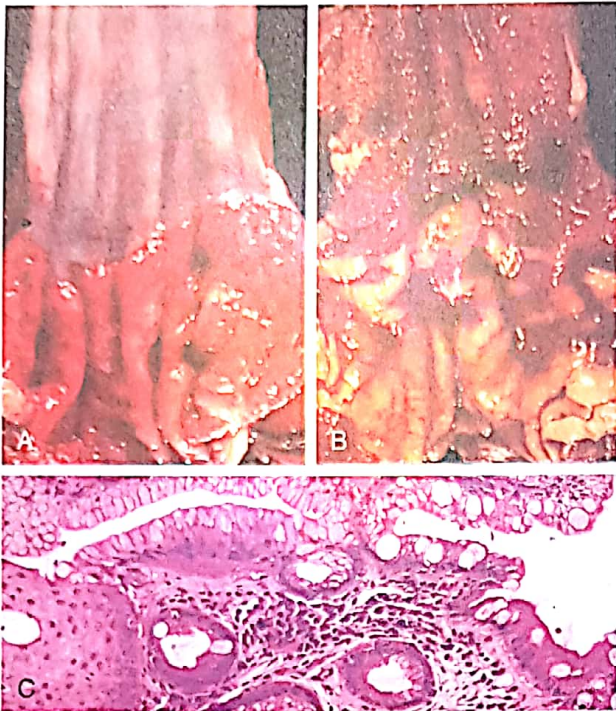
پوشش مطبق سنگفرشی مری نسبت به خراش های ناشی از غذاها مقاوم است، اما به اسید حساس می باشد. غدد زیرمخاطی در مری پروگزیمال و دیستال، به وسیله ترشح موسین و بی کربنات در محافظت مخاطی مشارکت دارند. آنچه مهم است این است که تون ثابت LES از ریفلاکس محتویات اسیدی معده در شرایط وجود فشار مثبت جلوگیری می کند. ریفلاکس محتویات معده به قسمت تحتانی مری، شایع ترین علت ازوفازیت است و شایع ترین تشخیص گوارشی در بیماران سرپایی در ایالت متحده آمریکاست. وضعیت کلینیکی مرتبط با آن را بیماری ریفلاکس معدی - مری (GERD) می نامند.

پاتوژنز

ریفلاکس شیره های معده، نکته اصلی در ایجاد آسیب مخاطی در GERD است. در موارد شدید، ریفلاکس صفراوی دئودنوم ممکن است آسیب را تشدید کند. شرایطی که سبب کاهش تون LES یا افزایش فشار شکمی می شوند با GERD همراهند و شامل مصرف الکل و تنباکو، چاقی، سرکوب سیستم عصبی مرکزی، حاملگی، فتق هیاتال (بعداً شرح داده می شود)، تخلیه تأخیری معده، و افزایش حجم معده می باشند. در خیلی از موارد، هیچ علت معینی شناخته نمی شود.

ریخت شناسی

پرخونی ساده، که به صورت قرمزی برای اندوسکوپیست مشهود می گردد، ممکن است تنها تغییر باشد. در GERD



شکل ۱۰-۱۴. مری بارت. A. محل اتصال مری به معده طبیعی. **B.** مری بارت. به جزایر کوچکی از مخاط سنگفرشی رنگ پریده تر در میان مخاط بارت توجه کنید. **C.** نمای بافت شناسی محل اتصال مری به معده در مری بارت. به تغییر بین مخاط سنگفرشی مری (سمت چپ) و مخاط متاپلاستیک که حاوی سلول های گابلت هستند (سمت راست) توجه کنید.

بیمار افزایش می یابد. اگرچه، تعداد بیشماری از آدنوکارسینوم ها با مری بارت همراهند، این نکته باید در نظر گرفته شود که در اکثر بیماران دچار مری بارت، سرطان مری ایجاد نمی گردد.

ریخت شناسی

مری بارت از طریق اندوسکوپی به صورت زبانه ها یا لکه های قرمز و مخملی مخاط که از محل اتصال معده به مری به سمت بالا ادامه یافته اند، تشخیص داده می شود. این مخاط متاپلاستیک جابجا با مخاط سنگفرشی رنگ پریده و صاف باقیمانده (مری) در قسمت پروگزیمال و مخاط استوانه ای قهوه ای کمرنگ (معده) در دیستال به هم وصل می شوند (شکل ۱۰-۱۴، A و B). اندوسکوپ های دارای قدرت افتراق بالا، حساسیت برای کشف مری بارت را افزایش داده اند.

اکثر مؤلفین هم شواهد اندوسکوپی مبنی بر مخاط غیرطبیعی بالای محل اتصال مری به معده و هم اثبات بافت شناسی مبنی بر وجود متاپلازی روده ای یا معده ای را

تشخیص داده می شوند، اما خیلی از آنها بعداً در طول عمر کسب می گردند. فقط هیاتال، در بیش از ۹۰٪ از افراد بزرگسال بدون علامت می باشد. بنابراین، نشانه های آن، که مشابه با GERD هستند، اغلب با سایر علل عدم کفایت LES همراه می باشند.

ازوفازیت ائوزینوفیلی

شیوع ازوفازیت ائوزینوفیلی، به طور قابل توجهی در حال افزایش است. نشانه ها، شامل گیرافتادگی غذا و دیسفاژی در بزرگسالان و عدم تحمل تغذیه یا علایم شبه GERD در کودکان می باشند. نمای بافت شناسی اصلی، انفیلتراسیون پوشش به وسیله تعداد زیادی از ائوزینوفیل ها، خصوصاً به طور سطحی (شکل ۹-۱۴، B) در مناطقی دور از محل اتصال معده به مری می باشد. این فراوانی در افتراق ازوفازیت ائوزینوفیلی از GERD، بیماری کرون، و سایر علل ازوفازیت کمک کننده می باشد. ویژگی های بالینی خاص، مخصوصاً شکست درمان با دوزهای بالای مهارکننده پمپ پروتون و فقدان بازگشت اسیدی، نیز معمول می باشند. تعداد زیادی از افراد دچار ازوفازیت ائوزینوفیلی، آتوپیک می باشند، و خیلی از آنها درماتیت آتوپیک، رینیت آلرژیک، آسم، یا ائوزینوفیلی محیطی خفیفی دارند. درمان ها، شامل ممنوعیت های رژیم غذایی برای جلوگیری از تماس با آلرژن های غذایی، مانند شیر گاو و فرآورده های سویا، و کورتیکواستروئیدهای موضعی یا سیستمیک می باشند.

مری بارت

مری بارت، عارضه ای از GERD مزمن است که با متاپلازی روده ای درون مخاط سنگفرشی مری مشخص می گردد. شیوع مری بارت در حال افزایش است؛ تخمین زده شده است که تا میزان ۱۰٪ از افراد دارای GERD علامتدار روی می دهد. مردان سفیدپوست، بیشتر مبتلا شده و بیماری به طور معمول بین سنین ۴۰ تا ۶۰ سالگی خود را نشان می دهد. بیشترین نگرانی در مورد مری بارت این است که این بیماری ریسک افزایش یافته ای از آدنوکارسینوم مری را ایجاد می کند. مطالعات مولکولی، مطرح کرده اند که پوشش بارت ممکن است بیشتر به آدنوکارسینوم شبیه باشد تا به پوشش طبیعی مری، که این مسأله با این نگاه سازگار است که مری بارت، وضعیتی پیش بدخیم می باشد. در ارتباط با این قضیه، دیسپلازی پوششی، به عنوان یک ضایعه پیش مهاجم مدنظر قرار می گیرد، که در ۰/۲ تا ۱٪ از افراد دارای مری بارت در هر سال ایجاد می گردد. شیوع آن با طول مدت علایم بیماری و افزایش سن

دارای دیسپلازی ثابت شده، بیشتر است و با مصرف تنباکو، چاقی، و درمان رادیاسیون قبلی بیشتر افزایش می‌یابد. به طور معکوس، کاهش خطر آدنوکارسینوم با رژیم‌های غذایی غنی از میوه‌ها و سبزیجات تازه، همراه است.

آدنوکارسینوم مری، به طور شایع‌تری در سفیدپوستان روی می‌دهد و غلبه جنسی شدیدی را نشان می‌دهد، به طوری که ۷ برابر در مردان شایع‌تر است تا در زنان. هر چند، شیوع با ضریب ۶۰ در سراسر جهان متغیر می‌باشد، به طوری که بالاترین میزان در کشورهای غربی توسعه یافته وجود دارد که شامل ایالات متحده آمریکا، انگلیس، کانادا، استرالیا، و هلند می‌باشند و کمترین میزان در کره، تایلند، ژاپن، و اکوادور است. در کشورهایی که آدنوکارسینوم مری شایع‌تر است، شیوع آن از سال ۱۹۷۰ به طور قابل توجهی افزایش یافت، سریع‌تر از هر سرطان دیگری. در نتیجه، آدنوکارسینوم مری، که تا قبل از ۱۹۷۰ عامل کمتر از ۵٪ از سرطان‌های مری بود، اکنون علت نیمی از سرطان‌های مری در ایالات متحده به شمار می‌رود.

پاتوژنز

مطالعات مولکولی نشان می‌دهند که پیشرفت مری بارت به سوی آدنوکارسینوم در طول دوره‌ای طولانی از طریق تغییرات اکتسابی گام به گام ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی روی می‌دهد. این مدل، با مشاهده اینکه کلون‌های اپی‌تلیالی که در متاپلازی بارت غیربدخیم شناسایی شده‌اند، باقی مانده و موتاسیون‌هایی را در طول پیشرفت به سمت دیسپلازی و کارسینوم مهاجم می‌اندوزند، حمایت می‌گردد. ناهنجاری‌های کروموزومی و موتاسیون TP53، اغلب در مراحل اولیه آدنوکارسینوم مری وجود دارند. به نظر می‌رسد تغییرات ژنتیکی اضافی و التهاب نیز در پیشرفت به سمت بدخیمی مشارکت دارند.

ریخت‌شناسی

معمولاً، آدنوکارسینوم مری در $\frac{1}{3}$ دیستال مری روی می‌دهد و ممکن است به کاردیای معده مجاور هم تهاجم کند (شکل ۱۱-۱۴، A). در حالی که، ضایعات زودرس ممکن است به صورت لکه‌های صاف یا برجسته بر روی مخاط به ظاهر سالم آشکار شوند، تومورها ممکن است توده‌های اگزوفیتیک بزرگ را تشکیل داده، انفیلتراسیون منتشر داشته باشند، یا زخم شده و عمیقاً تهاجم کنند. در بررسی میکروسکوپی، معمولاً مری بارت در مجاورت تومور دیده می‌شود. به طور معمول، تومورها موسین تولید می‌کنند و غددی را تشکیل می‌دهند (شکل ۱۱-۱۴، B).

برای تشخیص مری بارت لازم می‌دانند. سلول‌های گابلت، که حاوی واکوئول‌های موکوسی واضحی هستند که با رنگ‌آمیزی H&E به رنگ آبی کمرنگ در می‌آیند و مسبب شکل جام شراب در قسمت باقیمانده سیتوپلاسم هستند، متاپلازی روده‌ای را مشخص می‌کنند و خصوصیت مری بارت می‌باشند (شکل ۱۰-۱۴، C). دیسپلازی، بر پایه معیارهای ریخت‌شناسی به صورت درجه پایین یا درجه بالا طبقه‌بندی می‌شود. کارسینوم داخل مخاطی، به واسطه تهاجم سلول‌های اپی‌تلیال بدخیم به داخل لامینا پروپریا مشخص می‌گردد.

تظاهرات بالینی

تشخیص مری بارت نیازمند اندوسکوپی و بیوپسی است، که معمولاً به دلیل نشانه‌های GERD انجام می‌شود. بهترین شیوه برخورد با آن، هنوز مورد بحث است. در حالی که بیشتر محققان موافقت می‌کنند که انجام اندوسکوپی به همراه بیوپسی دوره‌ای، برای شناسایی دیسپلازی، معقول است، عدم اطمینان در مورد شیوع دیسپلازی و اینکه آیا دیسپلازی می‌تواند به طور خودبخود پس‌رفت کند یا خیر، تصمیم‌گیری بالینی را دشوار می‌سازد. برعکس، کارسینوم داخل مخاطی نیازمند مداخله درمانی است. انتخاب‌های درمانی شامل: برداشتن از طریق جراحی (ازوفارکتومی)، و روش‌های جدیدتری مانند درمان فتوداینامیک، از بین بردن از طریق لیزر، و برداشت مخاط از طریق اندوسکوپی می‌باشند. دیسپلازی چندکانونی با درجه بالا، که ریسک قابل ملاحظه‌ای را برای پیشرفت به سمت کارسینوم داخل مخاطی یا کارسینوم مهاجم به همراه دارد، ممکن است با روشی مشابه با کارسینوم داخل مخاطی درمان گردد.

تومورهای مری

دو نوع ریخت‌شناسی، بیشترین سرطان‌های مری را شامل می‌شوند: آدنوکارسینوم و کارسینوم سلول سنگفرشی. در کل دنیا، کارسینوم سلول سنگفرشی شایع‌تر است، اما در ایالات متحده آمریکا و سایر کشورهای غربی، آدنوکارسینوم در صدر قرار دارد. سایر تومورها هم به ندرت بروز می‌کنند، اما در اینجا بحث نمی‌شوند.

آدنوکارسینوم

به طور معمول، آدنوکارسینوم مری از پس زمینه مری بارت و GERD طول کشیده برمی‌خیزد. خطر آدنوکارسینوم در بیماران

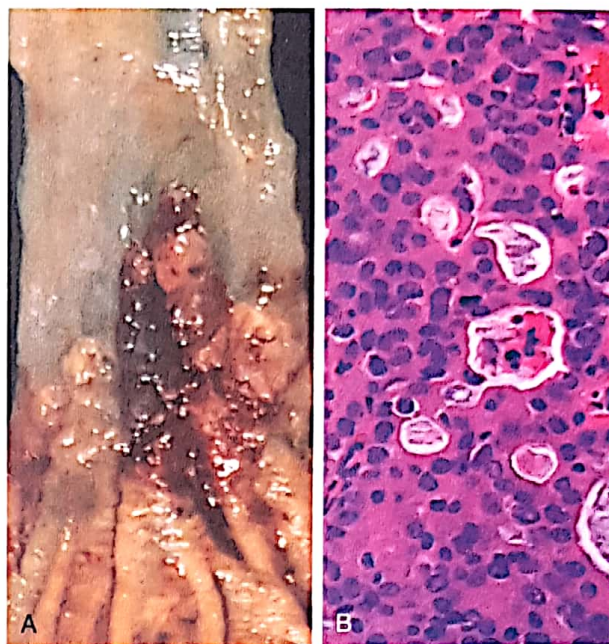
آمریکایی‌ها به نسبت سفیدپوستان شایع‌تر است، اختلاف واضحی که با تفاوت میزان مصرف الکل و تنباکو قابل توجیه نیست. شیوع کارسینوم سلول سنگفرشی مری می‌تواند تا بیش از ۱۰۰ برابر در بین کشورها و داخل کشورها متغیر باشد، و در مناطق روستایی و مناطق عقب‌افتاده شایع‌تر می‌باشد. کشورهای با بیشترین شیوع، ایران، مرکز چین، هنگ‌کنگ، آرژانتین، برزیل، و آفریقای جنوبی می‌باشند.

پاتوژنز

عمده کارسینوم‌های سلول سنگفرشی مری در اروپا و آمریکا، حداقل به طور نسبی با مصرف الکل و تنباکو در ارتباطند، که آثار هر کدام دیگری را تشدید کرده و سبب افزایش خطر می‌گردد. هر چند، کارسینوم سلول سنگفرشی مری در بعضی از نواحی که در آنها مصرف الکل و تنباکو غیرمعمول است، نیز شایع می‌باشد. بنابراین، کمبودهای تغذیه‌ای همانند مصرف هیدروکربن‌های پلی‌سیکلیک، نیتروزامین‌ها، و سایر ترکیبات موتاژن - مانند آنچه در غذاهای آلوده با قارچ یافت می‌شود - به عنوان عوامل خطر محتمل در نظر گرفته می‌شوند. عفونت با HPV در نواحی با خطر بالا و نه در نواحی با خطر پایین، نیز در ایجاد کارسینوم سلول سنگفرشی مری دخیل می‌باشد. پاتوژنز مولکولی کارسینوم سلول سنگفرشی مری، به طور کامل مشخص نشده است.

ریخت‌شناسی

برخلاف درگیری قسمت دیستال در اکثر آدنوکارسینوم‌ها، نیمی از کارسینوم‌های سلول سنگفرشی در $\frac{1}{3}$ میانی مری روی می‌دهند (شکل ۱۲-۱۴، A). کارسینوم سلول سنگفرشی، به صورت یک ضایعه درجا به شکل دیسپلازی سنگفرشی شروع می‌گردد. ضایعات زودرس، به صورت افزایش ضخامتی پلاک مانند و کوچک و به رنگ سفید - خاکستری آشکار می‌گردند. طی ماه‌ها تا سال‌ها این ضایعات رشد کرده و به توده‌های توموری تبدیل می‌گردند که ممکن است پلی‌پوئید بوده و به داخل لومن مری برجسته گردند و سبب انسداد لومن گردند. سایر تومورها ممکن است زخمی بوده یا ضایعاتی با انفیلتراسیون منتشر باشند که در طول دیواره مری گسترش می‌یابند و سبب ضخیم‌شدگی، سفتی و باریک‌شدن لومن می‌گردند. این سرطان‌ها می‌توانند به ساختمان‌های اطراف تهاجم کنند، شامل: درخت تنفسی با بروز پنومونی، آئورت با ایجاد خونریزی کشنده، یا به مدیاستن و پریکارد.



شکل ۱۱-۱۴. آدنوکارسینوم مری. A. معمولاً آدنوکارسینوم در قسمت دیستال روی می‌دهد، و مانند این مورد، اغلب کاردیای معده را هم درگیر می‌سازد. B. آدنوکارسینوم مری به صورت غدد پشت به پشت رشد می‌کند.

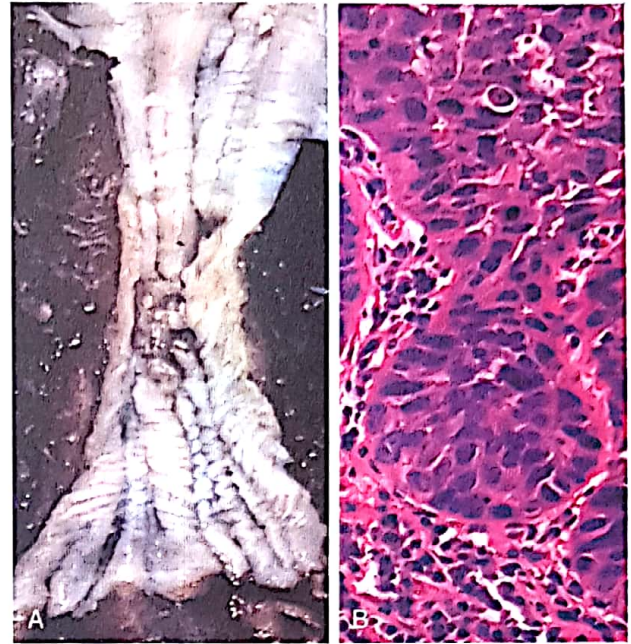
تظاهرات بالینی

اگرچه، گاهی آدنوکارسینوم‌های مری در حین بررسی GERD یا پایش مری بارت کشف می‌گردند، اغلب به طور شایعی خود را با درد یا اشکال در بلع، کاهش وزن پیشرونده، درد قفسه سینه، یا استفراغ نشان می‌دهند. در زمانی که نشانه‌ها و علائم آشکار می‌گردند، معمولاً تومور به عروق لنفاوی زیرمخاطی گسترش پیدا کرده است. به دلیل مرحله پیشرفته تومور در زمان تشخیص، مجموع میزان بقای ۵ سال کمتر از ۲۵٪ می‌باشد. برعکس، بقای ۵ ساله در تعداد اندکی از بیمارانی که آدنوکارسینوم در آنها به مخاط یا زیرمخاط محدود می‌باشد، حدود ۸۰٪ می‌باشد.

کارسینوم سلول سنگفرشی

در ایالات متحده آمریکا، به طور معمول کارسینوم سلول سنگفرشی مری در بزرگسالانی که بیش از ۴۵ سال دارند، روی می‌دهد و مردان را ۴ برابر بیشتر از زنان درگیر می‌سازد. عوامل خطر شامل: مصرف تنباکو و الکل، فقر، آسیب مری با مواد سوزاننده، آشالازی، سندرم پلامر - وینسن، مصرف مکرر نوشیدنی‌های بسیار داغ، و درمان رادیاسیون قبلی به مدیاستن می‌باشند. این کارسینوم، نزدیک به ۶ برابر در آفریقایی -

آغاز می‌گردند و شامل: دیسفاژی، اדיنوفازی (درد در هنگام بلع)، و انسداد می‌باشند. همانند سایر انواع انسداد مری، بیماران به طور ناآگاهانه نسبت به پیشرفت فزاینده انسداد، از طریق تبدیل رژیم غذایی از غذاهای جامد به مایعات سازش پیدا می‌کنند. کاهش وزن شدید و ناتوانی، هم نتیجه بی‌کفایتی تغذیه‌ای و هم اثرات خود تومور، می‌باشد. خونریزی و سپسیس، ممکن است با زخمی‌شدن تومور همراه باشند. گاهی، اولین علامت در نتیجه آسپیراسیون غذا از راه فیستول تراکتوآزوفازیال ایجاد می‌گردد. افزایش استفاده از غربالگری به وسیله اندوسکوپی، به سمت کشف زودتر کارسینوم سلول سنگفرشی مری رهنمون گشته است. زمان بندی حیاتی می‌باشد، زیرا میزان بقای ۵ ساله برای بیماران دارای کارسینوم سطحی مری، ۷۵٪ است، در حالی که در بیمارانی که تومورهای پیشرفته‌تری دارند، بسیار پایین‌تر می‌باشد. متاستاز به غدد لنفاوی، که شایع هم می‌باشد، با پیش‌آگهی ضعیفی همراه است. مجموعاً میزان بقای ۵ ساله، در حد بسیار غم‌انگیز ۹٪ باقی می‌ماند.



شکل ۱۲-۱۴. کارسینوم سلول سنگفرشی مری. A. کارسینوم سلول سنگفرشی، اکثراً در قسمت میانی مری - جایی که به طور شایعی سبب تنگی می‌گردد - یافت می‌شود. B. کارسینوم سلول سنگفرشی از آشیانه‌هایی از سلول‌های بدخیم تشکیل شده است که به طور نسبی تشکیلات مطبق پوشش سنگفرشی را تقلید کرده‌اند.

خلاصه

بیماری‌های مری

- انسداد مری، ممکن است در نتیجه ناهنجاری‌های مکانیکی یا عملکردی روی دهد. علل مکانیکی شامل: نقایص تکاملی، تنگی‌های ناشی از فیبروز، و تومورها می‌باشند.
- آشالازی، که با شل شدن ناقص LES، تون افزایش یافته LES، و عدم وجود پریستالتیسم در مری مشخص می‌گردد، یک شکل شایع از انسداد عملکردی مری می‌باشد.
- ازوفازیت، می‌تواند نتیجه آسیب مخاطی شیمیایی یا عفونی باشد. عفونت‌ها، در افراد دچار سرکوب سیستم ایمنی شایع‌ترند.
- شایع‌ترین علت ازوفازیت، بیماری ریفلاکس معده به مری (GERD) می‌باشد، که باید آن را از ازوفازیت ائوزینوفیلی افتراق داد.
- مری بارت، که ممکن است در بیماران دچار GERD مزمن ایجاد گردد، با افزایش در ریسک آدنوکارسینوم مری همراه می‌باشد.
- کارسینوم سلول سنگفرشی مری با موارد زیر مرتبط می‌باشد، مصرف الکل و تنباکو، فقر، آسیب مری با مواد سوزاننده، آشالازی، تایلوزیس، و سندرم پلامر-وینسون.

اکثر کارسینوم‌های سلول سنگفرشی، به طور نسبی یا کاملاً به خوبی تمایز یافته می‌باشند (شکل ۱۲-۱۴، B). انواع بافت‌شناسی که کمتر شایعند، شامل: کارسینوم سلول سنگفرشی زگیلی، کارسینوم سلول دوکی، و کارسینوم سلول سنگفرشی بازالوئید می‌باشند. بدون توجه به نوع بافت‌شناسی تومور، تومورهای علامت‌دار عمدتاً در زمان تشخیص خیلی بزرگ بوده و قبلاً به دیواره مری تهاجم کرده‌اند. شبکه غنی لنفاوی زیرمخاطی، موجب گسترش محیطی و طولی شده، و ندول‌های توموری داخل جداری، ممکن است چندین سانتی‌متر دور از توده اصلی وجود داشته باشند. محل‌های متاستازهای غده لنفاوی بسته به مکان تومور متغیر می‌باشند: سرطان‌های $\frac{1}{3}$ فوقانی مری به غدد لنفاوی گردنی تمایل دارند و آنهایی که در $\frac{1}{3}$ میانی قرار دارند، به غدد لنفاوی مدیاستن، پاراتراکئال، و تراکتوبرونکیال متمایلند؛ و آنهایی که در $\frac{1}{3}$ تحتانی مری قرار دارند، به غدد لنفاوی گاستریک و سلیاک گسترش می‌یابند.

تظاهرات بالینی

تظاهرات بالینی کارسینوم سلول سنگفرشی مری، بی‌سر و صدا

معدۀ

می شود، که این لایه مخاط را محافظت کرده و به دلیل یون بی کربناتی که از سلول های پوششی سطحی ترشح می گردد، pH خنثی دارد. بالاخره، منبع عروقی غنی که به سمت مخاط معده می رود، اکسیژن، بی کربنات، و مواد مغذی را به آن می رساند، در حالی که اسیدی را که انتشاری برگشتی به سوی لامینا پروپریا داشته است را می شوید. گاستریت حاد یا مزمن، می تواند پس از ایجاد اختلال در هر کدام از این سازوکارهای محافظتی ایجاد گردد. برای مثال، تولید کاهش یافته موسین در افراد مسن، به عنوان عاملی که افزایش استعداد گاستریت را در آنها توجیه می کند، پیشنهاد شده است. داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی (NSAIDs)، ممکن است با محافظت سلولی که به طور طبیعی توسط پروستاگلندین ها ایجاد می گردد، تداخل کنند و یا ترشح بی کربنات را کاهش دهند، که هر دوی اینها سبب افزایش استعداد مخاط معده برای آسیب می گردد. بلع مواد شیمیایی تند، خصوصاً اسیدها یا بازها، چه به طور تصادفی یا به قصد برای خودکشی، نیز مسبب آسیب شدید به معده می شود، که پیامد آسیب مستقیم به سلول های پوششی و استرومال مخاطی می باشد. آسیب سلولی مستقیم، در اثر مصرف بیش از حد الکل، NSAIDs، درمان با اشعه، و شیمی درمانی نیز سبب گاستریت می گردد.

ریخت شناسی

در بررسی بافت شناسی، گاستریت حاد خفیف ممکن است به سختی تشخیص داده شود، زیرا لامینا پروپریا، تنها ادم متوسط و احتقان عروقی خفیفی را نشان می دهد. پوشش سطحی سالم است، اگرچه نوتروفیل های پراکنده ای ممکن است وجود داشته باشد. پلاسماسل ها و لنفوسیت های لامینا پروپریا، برجسته نیستند. حضور نوتروفیل های بر روی غشاء پایه - خصوصاً، در تماس مستقیم با سلول های پوششی - در تمامی قسمت های دستگاه گوارش، غیرطبیعی بوده و دال بر التهاب فعال می باشد. به همراه آسیب مخاطی شدیدتر، خوردگی^(۳)، یا فقدان پوشش سطحی، ممکن است روی دهد، که نتیجه آن ایجاد انفیلتراسیون نوتروفیلی مخاطی و آگزودای چرکی می باشد. خونریزی، نیز ممکن است روی

1- Foveolar cells
3- erosion

2- Unstirred

اختلالات معده، علت شایع بیماری بالینی هستند، خصوصاً ضایعات التهابی و نئوپلاستیک که شایعند. در ایالات متحده، نشانه های مرتبط با اسید معده، مسؤول تقریباً ۱/۳ تمامی مخارجی است که برای بیماری های گوارشی در مراکز مراقبت بهداشتی هزینه می گردد. به علاوه، غیر از کاهش شیوع در مناطقی معین، از جمله ایالات متحده، سرطان معده همچنان علت پیشرو برای مرگ در سراسر دنیا باقی مانده است.

معده، به ۴ منطقه آناتومیک اصلی تقسیم می گردد: کاردیا، فوندوس، تنه، و آنتروم. کاردیا، عمدتاً با سلول های فوئولار^(۱) ترشح کننده موسین پوشیده شده است که غددی کم عمق را تشکیل می دهند. غدد آنتر هم به همین شکلند، اما حاوی سلول های اندوکراین می باشند - مانند سلول های G - که گاسترین ترشح می کنند و سبب تحریک ترشح اسید به داخل لومن توسط سلول های پاریتال داخل فوندوس و تنه معده می گردند. غدد تکامل یافته تنه و فوندوس، حاوی سلول های اصلی (chief) نیز می باشند که آنزیم های هضم کننده، مانند پپسین را تولید و ترشح می کنند.

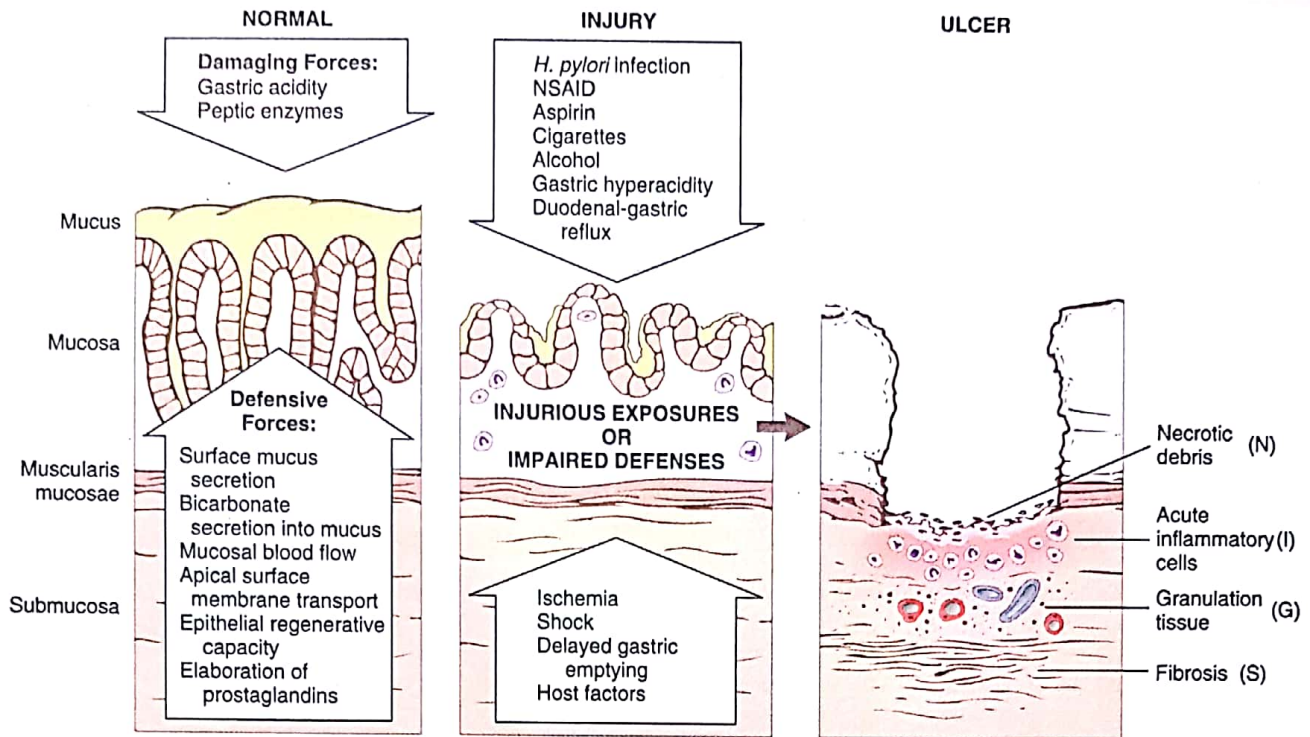
بیماری التهابی معده

گاستریت حاد

گاستریت حاد، یک فرآیند التهابی مخاطی گذراست که ممکن است بدون علامت بوده یا سبب ایجاد درجات مختلفی از درد اپی گاستر، تهوع، و استفراغ گردد. در موارد شدیدتر، ممکن است خوردگی مخاطی، زخم شستگی مخاط، خونریزی، هماتمز، ملنا، یا، بندرت از دست رفتن شدید خون ایجاد شود.

پاتوژنز

لومن معده، با pH ی نزدیک به ۱ به شدت اسیدی است - بیش از ۱ میلیون برابر اسیدی تر از خون. این محیط خشن، به هضم غذا کمک می کند اما پتانسیلی هم برای آسیب به مخاط دارد. سازوکارهای متعددی برای محافظت از مخاط معده دست اندرکارند (شکل ۱۳-۱۴). موسینی که توسط سلول های فوئولار سطحی ترشح می شود، یک لایه نازک از موکوس را تشکیل می دهد که از تماس مستقیم ذرات بزرگ غذا با پوشش جلوگیری می کند. لایه موکوسی، همچنین باعث تشکیل لایه ای ثابت^(۲) از مایع بر روی پوشش



شکل ۱۳-۱۴. سازوکارهای آسیب به معده و محافظت از آن. این نمودار، پیشرفت از انواع بسیار خفیف آسیب تا ایجاد زخم که ممکن است در گاستریت حاد یا مزمن ایجاد گردد، را نشان می‌دهد. زخم‌ها، حاوی لایه‌هایی از بقایای نکروتیک (N)، التهاب (I) و بافت گرانولاسیون (G) می‌باشند؛ اسکار فیبروتیک (S)، که در طول زمان بروز می‌یابد، تنها در ضایعات مزمن ایجاد می‌گردد.

پاتوژنز

پاتوژنز زخم حاد، پیچیده است و به طور کامل فهمیده نشده است. زخم‌های القاء شده در اثر NSAID، در اثر تحریک شیمیایی مستقیم، و نیز مهار سیکلواکسیژناز، که از ساخت پروستاگلندین جلوگیری می‌کند، روی می‌دهند. این داروها، آثار حفاظتی پروستاگلندین‌ها، که شامل افزایش ترشح بی‌کربنات و افزایش جریان خون عروقی است را حذف می‌کنند. تصور بر این است که ضایعات مرتبط با آسیب داخل مجمه‌ای، از طریق تحریک مستقیم هسته واگ، که سبب افزایش ترشح اسید معده می‌گردد، ایجاد می‌شوند. اسیدوز سیستمیک، که یافته‌ای شایع در بیماران دچار بیماری وخیم است، نیز ممکن است با آسیب مخاطی از طریق کاهش pH داخل سلولی سلول‌های مخاطی همراه باشد. هایپوکسی و کاهش جریان خون که در اثر انقباض عروق احشایی، القاء شده توسط استرس، ایجاد می‌گردد نیز با بیماریزایی زخم حاد همراه می‌باشد.

دهد، که به صورت نقاطی تیره بر روی مخاط پر خون تظاهر می‌یابد. حضور همزمان خوردگی و خونریزی، گاستریت حاد اروزو خونریزی دهنده نامیده می‌شود.

زخم پپتیک حاد

آسیب پپتیک موضعی حاد، عارضه شناخته شده‌ای از درمان با NSAIDs و همچنین استرس شدید فیزیولوژی می‌باشد. این ضایعات شامل موارد زیر هستند:

- زخم‌های استرس، که به طور شایعی بیماران دچار بیماری وخیم مانند: شوک، سپسیس، و ترومای شدید را متأثر می‌سازند.
- زخم‌های *curling*، که در قسمت پروگزیمال دئودنوم و در همراهی با سوختگی‌ها یا ترومای شدید روی می‌دهند.
- زخم‌های *cushing*، که در معده، دئودنوم، یا مری افرادی که دچار بیماری داخل مجمه‌ای هستند، به وجود می‌آیند، و شیوع بالایی برای سوراخ‌شدگی دارند.

ریخت شناسی

ضایعاتی که به عنوان زخم های حاد معده توصیف می شوند، به لحاظ عمق، طیفی از آروزیون های سطحی و کم عمق که به علت آسیب سطحی پوشش ایجاد می گردند تا ضایعاتی عمیق تر که مخاط را سوراخ می کنند، دارند. زخم های حاد، گردند و به طور تیپیک قطری کمتر از ۱ سانتی متر دارند. قاعده زخم، معمولاً رنگی قهوه ای تا سیاه دارد، که به علت گویچه های سرخی است که به بیرون نشت پیدا کرده اند و اسید آنها را هضم کرده، و در بعضی موارد با التهاب تمام جداری و سروزیت موضعی همراه هستند. در حالی که، این ضایعات ممکن است به تنهایی روی دهند، گاهی زخم های متعدد در معده و دئودنوم دیده می شوند. زخم های استرسی حاد، حدودی واضح و مشخص دارند، و مخاط مجاور آنها طبیعی است، اگرچه ممکن است نفوذ خون در مخاط و زیر مخاط و مقداری واکنش التهابی وجود داشته باشد (اسکار و ضخیم شدگی عروق خونی که ویژگی زخم های پپتیک مزمن است، در اینجا وجود ندارد. روزها یا هفته ها پس از برطرف شدن عوامل آسیب رسان، بهبودی زخم به همراه ساخت مجدد و کامل پوشش روی می دهد.

تظاهرات بالینی

نشانه های زخم های معده، شامل تهوع، استفراغ، و هماتمز coffee-ground می باشند. خونریزی از آروزیون ها یا زخم های سطحی معده که نیازمند تزریق خون باشد، در ۱ تا ۴٪ از این بیماران روی می دهد. سایر عوارض، مانند سوراخ شدگی، نیز می تواند ایجاد گردد. مهارکننده های پمپ پروتون، یا آنتاگونیست های گیرنده H_2 که کمتر استفاده می شوند، ممکن است اثر زخم استرس را کند کنند، اما مهم ترین عامل تعیین کننده نتیجه، شدت وضعیت زمینه ای می باشد.

گاستریت مزمن

نشانه ها و علائم مرتبط با گاستریت مزمن، به طور معمول نسبت به علائم گاستریت حاد شدت کمتری دارند، اما ماندگارتر می باشند. تهوع و احساس ناراحتی در قسمت فوقانی شکم، ممکن است گاهی به همراه استفراغ روی دهد، اما هماتمز ناشایع است. شایع ترین علت گاستریت مزمن، عفونت با باسیل هلیکوباکتر پیلوری است. گاستریت اتوایمیون، شایع ترین علت گاستریت آتروفیک، بیانگر کمتر از ۱۰٪ از موارد گاستریت مزمن است و البته شایع ترین شکل گاستریت مزمن در

بیماران فاقد عفونت با H . پیلوری می باشد. علل با شیوع کمتر، شامل آسیب ناشی از رادیاسیون و ریفلاکس مزمن صفراوی می باشد.

گاستریت ناشی از هلیکوباکتر پیلوری

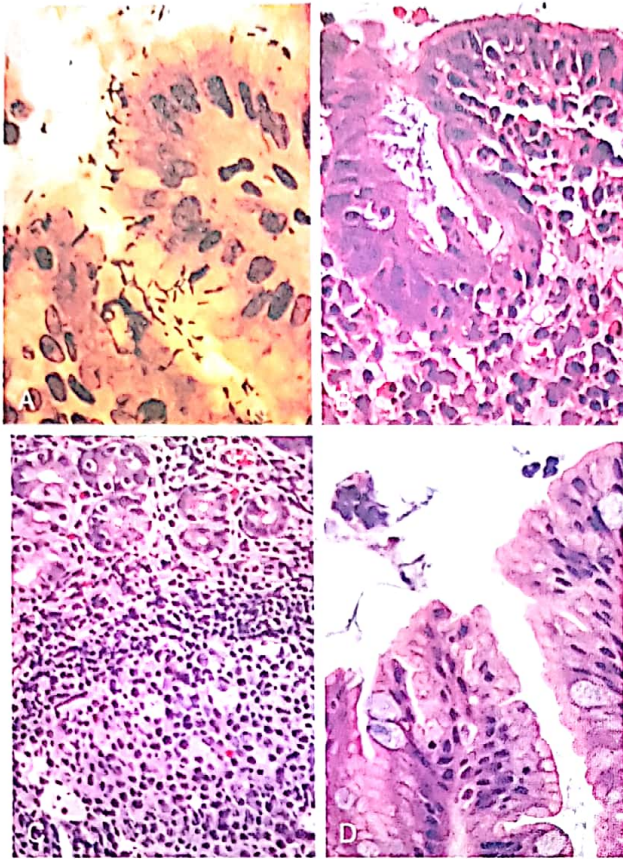
کشف ارتباط بین H . پیلوری با بیماری زخم پپتیک، انقلابی در فهم گاستریت مزمن به وجود آورد. این باسیل های خمیده یا مارپیچی، در نمونه های بیوپسی معده تقریباً تمامی بیماران دچار زخم های دئودنوم و قسمت عمده ای از بیماران دچار زخم های معده یا گاستریت مزمن حضور دارند. در بیشتر موارد، عفونت حاد با H . پیلوری، نشانه های کافی به منظور جلب توجه پزشکی ایجاد نمی کند، در عوض، گاستریت مزمن باعث می شود که سرانجام بیمار رنجور به دنبال درمان برود. ارگانایسم های H . پیلوری در ۹۰٪ از بیماران دچار گاستریت مزمن که در آنها آنتروم درگیر می باشد، وجود دارند. به علاوه، افزایش ترشح اسید که در گاستریت ناشی از H . پیلوری روی می دهد، ممکن است سبب بیماری زخم پپتیک در معده یا دئودنوم گردد، عفونت با H . پیلوری، همچنین با افزایش خطر برای سرطان معده همراه است.

اپیدمیولوژی

در ایالات متحده، عفونت با H . پیلوری با موارد زیر مرتبط می باشد: فقر، شلوغی خانواده، تحصیلات کم، نژاد آفریقایی آمریکایی یا مکزیکی آمریکایی، سکونت در مناطق دارای بهداشت ضعیف و تولد در خارج از ایالات متحده. میزان کلونیزاسیون، در بعضی گروه ها از ۷۰٪ هم تجاوز می کند و از کمتر از ۱۰٪ تا بیش از ۸۰٪ در سراسر دنیا متغیر می باشد. در مناطق با شیوع بالا، عفونت اغلب در دوران کودکی کسب می شود و برای دهه ها باقی می ماند. بنابراین، شیوع عفونت H . پیلوری ارتباطی بسیار نزدیک با پاکیزگی و بهداشت در طول دوران کودکی هر فردی دارد.

پاتوژنز

عفونت با H . پیلوری، در اکثر اوقات به صورت گاستریت غالب در ناحیه آنتروم به همراه تولید بالای اسید، علی رغم وجود هایپوگاسترینمی بروز می کند. خطر ایجاد زخم دئودنوم در این بیماران، افزایش یافته، و در بیشتر موارد، گاستریت به ناحیه آنتروم محدود می باشد. ارگانایسم های H . پیلوری، با جایگاه اکولوژیکی که توسط موکوس معده فراهم می شود، سازش یافته اند. اگرچه، H . پیلوری می تواند به مخاط معده تهاجم کند، ارتباط بین



شکل ۱۴-۱۴. گاستریت مزمن. A. باسیل‌های هلیکوباکتر پیلوری که مارپیچی شکلند، در رنگ آمیزی نفرة وار تین - استاری^(۲) پررنگ شده‌اند. ارگانیس‌ها، داخل موکوس سطحی فراوانند. B. نوتروفیل‌های داخل پوششی و لامینا پروپریا غالبند. C. مجموعه‌های لنفوئیدی با مراکز زایا و پلاسماسل‌های فراوان. زیر پوشش در داخل لامینا پروپریا سطحی، مشخصه گاستریت ناشی از H. پیلوری است. D. متاپلازی روده‌ای، که با حضور سلول‌های گابلت آمیخته با پوشش فوئولار معده تشخیص داده می‌شود، می‌تواند ایجاد گردد و عامل خطری برای ایجاد آدنوکارسینوم معده به شمار می‌رود.

ممکن است چین‌های پیچ و تابدار ضخیمی را ایجاد کند که ضایعات انفیلاتراتیو را تقلید می‌کند. مجموعه‌های لنفوئیدی - بعضی از آنها با مراکز زایا - معمولاً وجود دارند (شکل ۱۴-۱۴، C) و بیانگر فرم القاء شده‌ای از بافت لنفوئید مرتبط با مخاط (= mucosa-associated lymphoid tissue = MALT) می‌باشند، که اینها ظرفیت تبدیل شدن به لنفوم را دارا هستند. متاپلازی روده‌ای - که با حضور سلول‌های گابلت و سلول‌های استوانه‌ای جذبی (شکل ۱۴-۱۴، D) مشخص می‌شود - نیز ممکن است وجود داشته باشد و با

این ته‌اجم با پاتوژنز بیماری ناشناخته است. ۴. خصیصه با ویرولا‌نس H. پیلوری مرتبط می‌باشند:

- فلاژل، که اجازه حرکت به باکتری را در موکوس چسبناک می‌دهد.
- اوره‌آز، که آمونیاک را از اوره اندوژن تولید می‌کند، در نتیجه آن pH موضعی معده در اطراف ارگانیس‌ها افزایش یافته و باکتری را از pH اسیدی معده محافظت می‌کند.
- اده‌زین‌ها، که چسبندگی باکتری‌ها را به سطح سلول‌های فوئولار تقویت می‌کنند.
- توکسین‌ها، مانند آن توکسینی که توسط ژن A مرتبط با سایتوتوکسین (Cag A) کدگذاری می‌شود، که ممکن است در بروز زخم یا ایجاد سرطان از طریق سازوکارهایی که به میزان کمی شناخته شده‌اند، دخیل باشد.

این عوامل، اجازه می‌دهند که H. پیلوری عدم تعادلی را بین سدهای دفاعی مخاطی معده و دئودنوم و نیروهای آسیب‌رسانی که بر این سدهای دفاعی غلبه می‌کنند، ایجاد کند. با گذشت زمان، گاستریت مزمن ناشی از H. پیلوری در ناحیه آنتروم ممکن است به سوی پان‌گاستریت پیشرفت کند، که نتیجه آن گاستریت آتروفیک چندکانونی، کاهش ترشح اسید، متاپلازی روده‌ای، و افزایش ریسک برای آدنوکارسینوم معده در زیرمجموعه‌ای از بیماران می‌باشد. سازوکارهای زمینه‌ای مرتبط با این پیشرفت، روشن نیستند، اما تعامل بین سیستم ایمنی میزبان و باکتری به نظر بسیار مهم می‌رسد.

ریخت‌شناسی

نمونه‌های بیوپسی معده، عموماً H. پیلوری را در افراد آلوده نشان می‌دهند (شکل ۱۴-۱۴، A). ارگانیس‌ها، در داخل موکوس سطحی که روی سلول‌های پوششی را در نواحی سطحی و گردن غدد پوشانده است، متمرکز می‌شود. واکنش التهابی، شامل وجود تعداد متغیری از نوتروفیل‌ها داخل لامینا پروپریا است، که بعضی از آنها از غشاء پایه عبور کرده تا مکانی را در داخل پوشش در دست گیرند (شکل ۱۴-۱۴، B) و در مجرات حفرات معده تجمع یابند تا آبسه‌های حفره‌ای^(۱) را به وجود آورند. لامینا پروپریای سطحی، حاوی تعداد بیشماری از پلاسماسل‌ها - اغلب به صورت خوشه‌ای یا ورقه‌ای - و همچنین تعداد زیادی لنفوسیت و ماکروفاژ می‌باشد. وقتی که انفیلتراسیون التهابی شدید باشد،

1- Pit abscess

2- Warthin-Starry

گاسترین در آنتروم می‌باشد. کمبود فاکتور داخلی، جذب ویتامین B12 از ایلئوم را مختل می‌سازد، که باعث کمبود B12 و آنمی مگالوبلاستی (Pernicious anemia) می‌شود، کاهش غلظت سرمی پپسینوژن ۱، فقدان سلول اصلی (chief cell) را منعکس می‌سازد. با اینکه، H. پیلوری می‌تواند باعث هاپیوکلیدری شود، با آکلریدری یا آنمی pernicious همراه نیست، زیرا آسیب سلول پاریتال و سلول اصلی به شدت گاستریت اتوایمیون نیست.

ریخت‌شناسی

گاستریت اتوایمیون، از طریق آسیب منتشر به مخاط اکسینتیک^(۱) (تولیدکننده اسید) درون تنه و فوندوس مشخص می‌شود. به طور تیپیک، آسیب به آنتروم و کاردیا وجود ندارد یا خفیف می‌باشد. با آتروفی منتشر، مخاط اکسینتیک تنه و فوندوس به طور قابل توجهی نازک شده، و چین‌های پیچ و تابدار وجود ندارند. نوتروفیل‌ها، ممکن است حاضر باشند، اما انفیلتراسیون التهابی به طور شایعی حاوی لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها، و پلاسماسل‌ها می‌باشد، برعکس گاستریت ناشی از H. پیلوری، واکنش التهابی در اغلب اوقات عمقی است و روی غدد معده متمرکز می‌باشد. از بین رفتن سلول‌های پاریتال و اصلی، می‌تواند وسیع و شدید بوده، و متاپلازی روده‌ای می‌تواند ایجاد گردد.

تظاهرات بالینی

آنتی‌بادی‌ها بر علیه سلول‌های پاریتال و فاکتور داخلی در مرحله اولیه بیماری وجود دارند، اما آنمی بدخیم تنها در تعداد اندکی از بیماران ایجاد می‌شود. میانه سنی در زمان تشخیص، ۶۰ سالگی است، و ارجحیت کمی در زنان وجود دارد. گاستریت اتوایمیون، اغلب با سایر بیماری‌های اتوایمیون همراه است، اما وابستگی به آل‌های آنتی‌ژنی لکوسیتی انسانی (HLA) خاصی وجود ندارد.

بیماری زخم پپتیک^(۲)

بیماری زخم پپتیک (PUD)، اکثراً با عفونت ناشی از H. پیلوری یا مصرف NSAID همراه است. در آمریکا، عامل دومی شایع‌ترین علت زخم‌های معده شده است، از آنجایی که میزان عفونت با H. پیلوری افت پیدا کرده است و مصرف

افزایش خطری برای آدنوکارسینوم معده همراه می‌باشد. H. پیلوری، تمایلی برای اپی‌تلیوم فوئولار معده نشان می‌دهد و عموماً در مناطق دارای متاپلازی روده‌ای، مخاط مترشحۀ اسید در تنه معده، یا پوشش دئودنوم یافت نمی‌شود. بنابراین، بیوپسی از آنتروم برای بررسی گاستریت ناشی از H. پیلوری ترجیح داده می‌شود.

تظاهرات بالینی

علاوه بر شناسایی بافت‌شناسی ارگانیسم، تست‌های تشخیصی متعددی به وجود آمده‌اند، که شامل: تست سرولوژی غیرتهاجمی برای آنتی‌بادی‌های ضد H. پیلوری، تشخیص باکتری در مدفوع، و تست تنفسی اوره که بر پایه تولید آمونیاک توسط اوره‌از باکتری است، می‌باشند. نمونه‌های بیوپسی از معده، نیز می‌توانند به وسیله تست سریع اوره‌از، کشت باکتریایی، یا واکنش زنجیره پلی‌مراز (PCR) برای DNA باکتری ارزیابی شوند. درمان‌های مؤثر، شامل ترکیبی از آنتی‌بیوتیک‌ها و مهارکننده‌های پمپ پروتون می‌باشند. بیماران دچار گاستریت ناشی از H. پیلوری، معمولاً پس از درمان بهبود می‌یابند، اگرچه عودها ممکن است به دنبال ریشه‌کنی ناکامل یا عفونت مجدد روی دهند.

گاستریت اتوایمیون

گاستریت اتوایمیون، کمتر از ۱۰٪ موارد گاستریت مزمن را شامل می‌شود. برخلاف مواردی که در اثر H. پیلوری ایجاد می‌شوند، در گاستریت اتوایمیون، به طور معمول آنتر بدون درگیری است و این گاستریت، سبب القای هاپیرگاسترینمی می‌شود (جدول ۲-۱۴). گاستریت اتوایمیون، با موارد زیر مشخص می‌گردد:

- آنتی‌بادی‌هایی بر علیه سلول‌های پاریتال و فاکتور داخلی، که در سرم و ترشحات معده قابل شناسایی می‌باشند.
- کاهش سطوح سرمی پپسینوژن I
- هاپیرپلازی سلول اندوکرین در ناحیه آنتروم
- کمبود ویتامین B12
- نقص در ترشح اسید معده (آکلریدری)

پاتوژنز

گاستریت اتوایمیون با فقدان سلول‌های پاریتال که اسید و فاکتور داخلی را ترشح می‌کنند، همراه است. کمبود تولید اسید آزادسازی گاسترین را تحریک می‌کند، که نتیجه آن هاپیرگاسترینمی و هاپیرپلازی سلول‌های G تولیدکننده

جدول ۲-۱۴. ویژگی‌های گاستریت مرتبط با هلیکوباکتر پیلوری و اتوایمیون

خصوصیت	محل	
	مرتبط با H. پیلوری: آنتروم	اتوایمیون: تنه
انفیلتراسیون التهابی	نوتروفیل‌ها، پلاسماسل‌های زیر اپی‌تلیوم	لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها
تولید اسید	افزایش تا مقدار کمی کاهش	کاهش یافته
گاسترین	طبیعی تا کاهش یافته	افزایش یافته
سایر ضایعات	پولیپ‌های هاپیرپلاستیک / التهابی	هایپرپلازی نورواندوکراین
سرولوژی	آنتی‌بادی‌های علیه H. پیلوری	آنتی‌بادی‌های علیه سلول‌های پاریتال (فاکتور داخلی، H^+ , K^+ -ATPase)
پیامد	زخم پپتیک، آدنوکارسینوم، لنفوم	آتروفی، آنمی pernicious، آدنوکارسینوم، تومور کارسینوئید
ارتباطات	شرایط اجتماعی اقتصادی پایین، فقر، سکونت در مناطق روستایی	بیماری اتوایمیون؛ تیروئیدیت، دیابت شیرین، بیماری گریوز

افزایش میزان اسید معده، پایه و اساس پاتوژنز PUD است. این خاصیت اسیدی که مسبب بروز PUD است، ممکن است در اثر عفونت با H. پیلوری، هایپرپلازی سلول پاریتال، پاسخ‌های ترشحی بیش از حد، یا مهار معیوب سازوکارهای تحریکی مانند آزادسازی گاسترین ایجاد گردد. به عنوان مثال، سندرم زولینگر - الیسون، که به وسیله زخم‌های پپتیک متعدد در معده، دئودنوم، و حتی ژژنوم مشخص می‌گردد، در اثر آزادسازی کنترل نشده گاسترین به وسیله یک تومور ایجاد می‌گردد که نتیجه آن تولید بیش از حد اسید است. عوامل همراه در ایجاد زخم پپتیک شامل این مواردند: مصرف مزمن NSAID - همان طور که مطرح گردید - سیگار کشیدن که به جریان خون مخاطی و التیام مخاطی آسیب می‌رساند - و کورتیکواستروئیدهای با دوز بالا - که سنتز پروستاگلندین را سرکوب کرده و به التیام مخاطی آسیب می‌رسانند. زخم‌های پپتیک در افراد زیر شایع‌تر است: سیروز الکلی، بیماری انسدادی مزمن ریه، نارسایی مزمن کلیه، و هایپرپاراتیروئیدیسم. در ۲ مورد آخر، هایپرکلسمی، تولید گاسترین را تحریک کرده و بنابراین ترشح اسید را افزایش می‌دهد. در نهایت، استرس‌های سایکولوژیک می‌توانند تولید اسید معده را افزایش دهند و PUD را بدتر سازند.

آسپیرین با دوز پایین در جمعیت مسن افزایش یافته است. PUD می‌تواند در هر قسمتی از دستگاه گوارش که با مایعات اسیدی معده در تماس است، روی دهد، اما در آنتروم معده و اولین قسمت از دئودنوم، شایع‌تر می‌باشد. همچنین، PUD می‌تواند در مری در نتیجه GERD یا ترشح اسید به وسیله مخاط نابجای معده روی دهد، و در روده باریک ثانویه به هتروپی معده داخل دیورتیکول مکل ایجاد می‌شود.

اپیدمیولوژی

PUD شایع است و علت رایجی برای مراجعات پزشکی در سراسر دنیاست. نتیجه این بیماری، درمان در بیش از ۳ میلیون نفر، ۱۹۰ هزار مورد بستری در بیمارستان، و ۵۰۰۰ مورد مرگ و میر در هر سال در آمریکا می‌باشد. خطر ایجاد زخم در طول عمر، تقریباً ۱۰٪ در مردان و ۴٪ در زنان می‌باشد.

پاتوژنز

عفونت با H. پیلوری و مصرف NSAID، علل اولیه اساسی برای PUD می‌باشند. عدم تعادل بین سدهای دفاعی مخاطی و نیروهای آسیب‌رسان که سبب بروز گاستریت مزمن (شکل ۱۳-۱۴) می‌شوند، نیز مسئول ایجاد PUD می‌باشد. بنابراین، عموماً PUD بر روی پس‌زمینه‌ای از گاستریت مزمن ایجاد می‌گردد. اگرچه بیش از ۷۰٪ از موارد PUD با عفونت H. پیلوری همراهند، تنها ۵ تا ۱۰٪ از افراد آلوده به H. پیلوری دچار زخم می‌شوند. این احتمال وجود دارد که عوامل میزبان به علاوه وجود تنوع بین گونه‌های H. پیلوری، نتایج بالینی را معین می‌سازند.

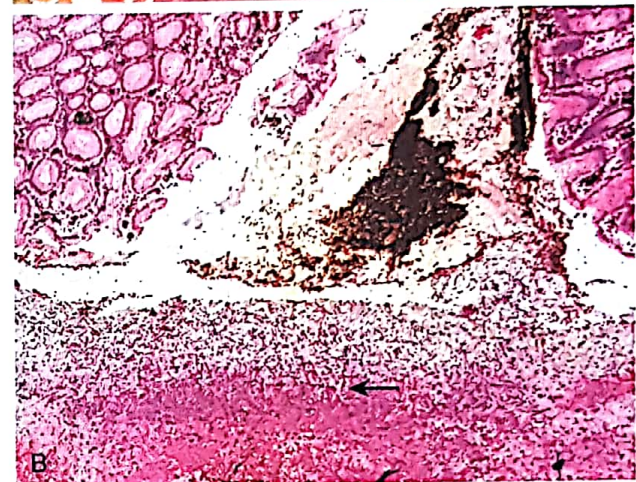
ریخت‌شناسی

زخم‌های پپتیک، در قسمت پروگزیمال دئودنوم ۴ برابر شایع‌تر نسبت به معده می‌باشند. زخم‌های دئودنوم، معمولاً در چند سانتی‌متری دریچه پیلور ایجاد شده و دیواره قدامی

تظاهرات بالینی

زخم‌های پپتیک، ضایعات مزمن و راجعه‌ای می‌باشند که اغلب در بالغین میانسال تا مسن روی می‌دهند، که به غیر از گاستریت مزمن هیچ شرایط تسریع کننده واضحی ندارند. تعداد زیادی از زخم‌های پپتیک، پس از شکایات بیمار از سوزش اپیگاستریا درد مورد توجه بالینی قرار می‌گیرند، اگرچه بخش عمده‌ای از آنها با عوارضی مانند آمی فقر آهن، خونریزی واضح، یا پرفوراسیون آشکار می‌شوند. درد، تمایل دارد که ۱-۳ ساعت پس از غذا و در طول روز بروز یابد، در شب بدتر است، و با قلیاها یا غذا فروکش می‌کند. تهوع، استفراغ، نفخ، و آروغ‌زدن می‌توانند وجود داشته باشد. التیام یا بدون درمان می‌تواند روی دهد، اما تمایل برای ایجاد زخم‌های بعدی، باقی می‌ماند.

پیش‌تر، روش‌های جراحی متنوعی برای درمان PUD استفاده می‌شد، اما درمان‌های اخیر به وسیله آنتی‌بیوتیک‌ها و خنثی‌سازی اسید معده، معمولاً از طریق استفاده از مهارکننده‌های پمپ پروتون، در ریشه‌کنی *H. pylori* به نتیجه رسیده‌اند. این تلاش‌ها، به طور قابل ملاحظه‌ای نیاز جراحی را کاهش داده‌اند، که اساساً برای درمان خونریزی یا زخم‌های پرفوره اختصاص یافته است. PUD، بیشتر باعث ناتوانی می‌شود تا مرگ و میر.



شکل ۱۴-۱۵. پرفوراسیون حاد معده در بیمار که با هوای آزاد در زیر دیافراگم معلوم می‌گردد. A. نقص مخاطی همراه لبه‌های تمیز. B. قاعده تکروتیک زخم (پیکان)، حاوی بافت گرانولاسیون می‌باشد.

خلاصه

گاستریت حاد و مزمن

- طیف گاستریت حاد، از بیماری بدون علامت تا درد خفیف اپیگاستر، تهوع، و استفراغ متغیر می‌باشد. عوامل سبب‌ساز، شامل هر عامل یا بیماری است که با حفاظت مخاطی معده تداخل ایجاد کند. گاستریت حاد، می‌تواند به سمت زخم معده حاد پیشرفت کند.
- شایع‌ترین علت گاستریت مزمن، عفونت با *H. pylori* است؛ اکثر موارد باقیمانده، در اثر گاستریت اتوایمیون ایجاد می‌شوند.
- به طور معمول، گاستریت ناشی از *H. pylori*، آنتروم را درگیر می‌سازد و با افزایش تولید اسید معده در ارتباط است. بافت لنفوئیدی مرتبط با مخاط القاء شده (MALT)، می‌تواند به لنفوم تبدیل شود.
- گاستریت اتوایمیون، سبب آتروفی غدد اکسینتیک تنه معده می‌شود، که نتیجه آن کاهش در ترشح اسید معده، هایپرپلازی سلول G در ناحیه آنترو، آکلریدری، و کمبود ویتامین B12 می‌باشد. به طور معمول، آنتی‌بادی‌های ضد سلول پاریتال و ضد فاکتور داخلی وجود دارند.
- متاپلازی روده‌ای، در هر دو شکل گاستریت مزمن ایجاد

دئودنوم را درگیر می‌سازند. زخم‌های پپتیک معده، به طور غالب در نزدیکی محل تلاقی تنه و آنتروم قرار دارند.

زخم‌های پپتیک، در بیش از ۸۰٪ از بیماران منفرد می‌باشند. ضایعات با قطر کمتر از ۰/۳ سانتی‌متر، کم‌عمق بوده، در حالی که آنهایی که بیش از ۰/۶ سانتی‌مترند، احتمالاً عمقی‌تر می‌باشند. زخم پپتیک کلاسیک، گرد تا بیضی بوده، و نقصی پانچ شده (punched-out) با حدود واضح می‌باشد (شکل ۱۴-۱۵، A). قاعده زخم‌های پپتیک،

صاف و تمیز است که نتیجه هضم اگزوداست و در بررسی بافت‌شناسی، از بافت گرانولاسیون غنی از عروق تشکیل شده است (شکل ۱۴-۱۵، B). خونریزی مدام از قاعده زخم، می‌تواند خونریزی تهدیدکننده حیات ایجاد کند. پرفوراسیون، عارضه‌ای است که نیازمند مداخله جراحی اورژانسی است.

میزان شیوع دیسپلازی - ضایعه پیش سرطانی درجا - در پولیپ‌های التهابی یا هایپرپلاستیک با اندازه آنها مرتبط می‌باشد؛ افزایش قابل ملاحظه خطر در پولیپ‌هایی که بزرگتر از ۱/۵ سانتی‌متر می‌باشند، وجود دارد.

پولیپ‌های غده فوندریک^(۱)

پولیپ‌های غده Fundic، به طور منفرد و نیز در افراد دچار پولیپوز ادنوماتوز فامیلی (FAP) روی می‌دهند، اما پتانسیلی برای بدخیمی ندارند. هر چند اهمیت اشاره به آنها در اینجا، بدین علت است که شیوع آنها در نتیجه مصرف مهارکننده‌های پمپ پروتون افزایش قابل ملاحظه‌ای پیدا کرده است. این مسأله احتمالاً به دلیل افزایش ترشح گاسترین، در پاسخ به کاهش میزان اسیدی‌بودن، و هایپرپلازی غددی است که در اثر گاسترین ایجاد می‌گردد. پولیپ‌های غده فوندریک، ممکن است بدون علامت بوده و یا با تهوع، استفراغ، یا درد اپیگاستر همراه باشند. این پولیپ‌ها که حدودی کاملاً مشخص دارند در تنه و فوندوس معده ایجاد می‌گردند، اغلب متعدد هستند، و از غددی که مثل کیست دیلاته می‌باشند و نامنظمند تشکیل می‌شوند، که به وسیله سلول‌های اصلی (chief) و پاریتال مسطح پوشیده شده‌اند.

آدنوم معده

آدنوم‌های معده، ۱۰٪ از کل پولیپ‌های معده را تشکیل می‌دهند. شیوع آنها با سن افزایش می‌یابد و بین جمعیت‌های مختلف مشابه آنچه در آدنوکارسینوم معده وجود دارد، متغیر می‌باشد. معمولاً، بیماران بین ۵۰ تا ۶۰ سال دارند، و مردان ۳ برابر بیشتر از زنان درگیر می‌شوند. مشابه با سایر اشکال دیسپلازی معده، آدنوم‌ها تقریباً همیشه در پس زمینه‌ای از گاستریت مزمن به همراه آتروفی و متاپلازی روده‌ای روی می‌دهند. خطر ایجاد آدنوکارسینوم در آدنوم‌های معده، به اندازه ضایعه بستگی دارد و خصوصاً در ضایعاتی بزرگتر از قطر ۲ سانتی‌متر افزایش می‌یابد. در کل، کارسینوم می‌تواند در ۳۰٪ از آدنوم‌های معده دیده شود.

ریخت‌شناسی

آدنوم‌های معده، به طور شایعی در آنتروم جای دارند و به طور معمول از پوشش استوانه‌ای نوع روده‌ای تشکیل شده‌اند. طبق تعریف، تمامی آدنوم‌های گوارشی، دیسپلازی پوششی را نشان می‌دهند، که می‌تواند به صورت درجه پایین

می‌گردد و فاکتور خطری برای ایجاد آدنوکارسینوم معده می‌باشد.

● بیماری زخم پپتیک، می‌تواند در اثر گاستریت مزمن ناشی از H. پیلوری و هایپرکلریدری منتج شونده از آن یا مصرف NSAID ایجاد گردد. زخم‌ها، می‌توانند در معده یا دئودنوم ایجاد شوند و معمولاً پس از سرکوب تولید اسید معده، و یا در صورت وجود، ریشه‌کنی H. پیلوری، التیام می‌یابند.

بیماری نئوپلاستیک معده

پولیپ‌های معده

پولیپ‌ها، ندول‌ها یا توده‌هایی که در بالای سطح مخاط اطراف برجسته می‌شوند، در حدود ۵٪ از آندوسکوپی‌های دستگاه گوارش فوقانی تشخیص داده می‌شوند. پولیپ‌ها، می‌توانند در نتیجه هایپرپلازی پوششی یا استرومایی، التهاب، اکتوبی، یا نئوپلاسم ایجاد شوند. اگرچه، انواع مختلفی از پولیپ‌ها در معده بروز می‌یابند، تنها پولیپ‌های هایپرپلاستیک و التهابی، پولیپ‌های غده فوندریک و آدنوم‌ها در اینجا مدنظر قرار می‌گیرند.

پولیپ‌های هایپرپلاستیک و التهابی

تقریباً ۷۵٪ از تمامی پولیپ‌های معده، التهابی یا هایپرپلاستیک هستند. اینها، به طور شایعی افراد بین ۵۰ و ۶۰ سال را درگیر می‌سازند، معمولاً از پس زمینه‌ای از گاستریت مزمن برمی‌خیزند که آسیب و هایپرپلازی واکنشی که سبب رشد پولیپ می‌شود را آغاز می‌کند. پولیپ‌ها اگر با گاستریت ناشی از H. پیلوری مرتبط باشند، پس از ریشه‌کنی باکتری‌ها، پسرفت می‌کنند.

ریخت‌شناسی

در معده، پولیپ‌های التهابی و هایپرپلاستیک، اساساً ماهیتی یکسان دارند و تنها بر پایه درجه التهاب متمایز می‌شوند. معمولاً، پولیپ‌ها متعدّدند و به طور مشخص شکلی بیضوی دارند، کمتر از ۱ سانتی‌متر قطر داشته، و با سطحی صاف پوشیده شده‌اند. در بررسی میکروسکوپی، پولیپ‌ها دارای غدد فوئولار نامنظم، کشیده شده و دارای اتساع شبیه کیست می‌باشند. به طور معمول، لامینا پروپریا ادماتو به همراه درجات مختلفی از التهاب حاد و مزمن می‌باشد، و آروزیون‌های سطحی می‌توانند وجود داشته باشند.

طول قرن بیستم افت پیدا کرده است. افت هایی مشابه هم در خیلی از کشورهای غربی گزارش شده است، که اهمیت عوامل محیطی و تغذیه ای را منعکس می کند. علی رغم کاهش در شیوع کلی آدنوکارسینوم معده، **سرطان قسمت کاردیای معده در حال افزایش است**. احتمالاً، این روند به میزان افزایش یافته مری بارت مربوط است و می تواند منعکس کننده شیوع در حال رشد GERD مزمن و چاقی باشد.

یا بالا طبقه بندی شود. هر دو درجه، می تواند حاوی بزرگی، کشیدگی و هایپرکرومازی هسته های سلول اپی تلیال، ازدحام اپی تلیال، و **مطبق شدن کاذب** باشند. دیسپلازی درجه بالا، به وسیله آتیبی سلولی شدیدتر و ساختاری نامنظم مشخص می شود، که شامل جوانه زدن غدد و ایجاد غده درون غده، یا ساختمان های غربالی شکل می باشد.

پاتوژنز

آدنوکارسینوم معده

سرطان های معده، به لحاظ ژنتیکی ناهمگن می باشند، اما دگرگونی های مولکولی ویژه ای شایعند. ما، این مقدمات را مدنظر قرار دادیم و در ادامه نقش التهاب مزمنی که توسط *H. پیلوری* القاء می گردد و ارتباط زیرمجموعه ای از سرطان های معده با عفونت EBV را بررسی خواهیم کرد.

● **موتاسیون ها:** در حالی که قسمت عمده سرطان های معده، ارثی نیستند، موتاسیون هایی که در سرطان معده خانوادگی شناخته شده اند، درجه های مهمی را برای درک ساز و کارهای ایجاد سرطان در موارد تک گیر گشوده اند. موتاسیون های رده زایا در *CDHI* - که *E*- کادهرین را کدگذاری می کند - پروتئینی که در چسبندگی بین سلولی اپی تلیال مشارکت دارد، با سرطان های معده خانوادگی معمولاً از نوع منتشر مرتبط می باشد. موتاسیون ها در *CDHI*، در تقریباً ۵۰٪ از تومورهای منتشر معده وجود دارند، در حالی که بیان *E*- کادهرین در تعداد باقیمانده، اغلب در نتیجه متیلاسیون پیش برنده *CDHI* کاهش یافته است. بنابراین، به نظر می رسد که فقدان عملکرد *E*- کادهرین، مرحله ای کلیدی در ایجاد سرطان منتشر معده می باشد.

برخلاف *CDHI*، بیماران دارای پولیپوز آدنوماتوز فامیلی (*FAP*) که موتاسیون های رده زایا در ژن های *adenomatous polyposis coli (APC)* دارند، خطر فزاینده ای برای سرطان معده نوع روده ای دارند. سرطان معده نوع روده ای تک گیر، با اختلالات ژنتیکی متعددی همراه می باشد، شامل: موتاسیون های اکتسابی بتاکاتین - پروتئینی که هم به *E*- کادهرین و هم به پروتئین *APC* می چسبد، عدم ثبات *microsatellite* و متیلاسیون بیش از حد ژن هایی چون *TGFβRII*، *BAX*، *JGFR11* و *P16/INK4a*. موتاسیون های *TP53*، در قسمت عمده ای از سرطان های معده تک گیر با هر دو تیپ بافت شناسی وجود دارند.

● *H. پیلوری*: گاستریت مزمن، اکثراً در اثر عفونت با

آدنوکارسینوم، شایع ترین بدخیمی معده است، که بیش از ۹۰٪ از تمامی سرطان های معده را شامل می شود. نشانه های زودرس، مشابه گاستریت مزمن بوده، و شامل دیس پپسی، دیسفاژی، و تهوع می باشند. در نتیجه، در مناطق با شیوع پایین مانند ایالات متحده، سرطان، وقتی که تظاهرات بالینی مانند کاهش وزن، بی اشتها، تغییر در اجابت مزاج، آنمی، و خونریزی محرکی برای بررسی تشخیصی می شوند، اغلب در مراحل پیشرفته قرار دارد.

اپیدمیولوژی

میزان بروز سرطان معده، به طور قابل توجهی نسبت به جغرافیای منطقه متغیر می باشد. بروز در ژاپن، شیلی، کاستاریکا، و اروپای شرقی به نسبت آمریکای شمالی، اروپای شمالی، آفریقا، و آسیای جنوب شرقی تا ۲۰ برابر بالاتر می باشد. برنامه های غربالگری اندوسکوپی دسته جمعی، در مناطق دارای شیوع بالا مانند ژاپن - در جایی که ۳۵٪ از مواردی که به تازگی کشف شده اند، سرطان معده اولیه، یا تومورهای محدود به مخاط و زیرمخاط می باشند - موفقیت آمیز عمل کرده است. متأسفانه، برنامه های غربالگری دسته جمعی، در مناطقی که دارای شیوع پایین هستند، مقرون به صرفه نمی باشد، و کمتر از ۲۰٪ از موارد در آمریکای شمالی و اروپای شمالی در مرحله اولیه کشف می شوند.

سرطان معده، اکثراً در گروه های دارای سطح اجتماعی - اقتصادی پایین و در افرادی که دارای آتروفی مخاطی چندکانونی و متاپلازی روده ای هستند، روی می دهد. *PUD*، اثر مهمی در افزایش ریسک سرطان معده ندارد، اما بیمارانی که برای *PUD* عمل گاسترکتومی های نسبی را انجام داده اند، ریسک اندکی بالاتر برای بروز سرطان در استامپ معده باقیمانده دارند، که این مساله در نتیجه هایپوکریدری، ریفلاکس صفرا، و گاستریت مزمن می باشد.

در ایالات متحده، میزان سرطان معده تا بیش از ۸۵٪ در

سلول‌های بدخیم، اغلب حاوی واکوئول‌های موسینی اپیکال بوده، و ممکن است موسین فراوانی در لومن غدد وجود داشته باشد.

سرطان‌های منتشر معده، طرح رشدی انفیلتراتیو را نشان می‌دهند (شکل ۱۶-۱۴، B) و از سلول‌های ناپیوسته به همراه واکوئول‌های موسینی بزرگی تشکیل شده‌اند که سیتوپلاسم را متسع کرده و هسته را به حاشیه می‌رانند، و نمای سلول حلقه انگشتری (signet ring cell) را ایجاد می‌سازند (شکل ۱۶-۱۴، C). این سلول‌ها، به مخاط و جدار معده به صورت انفرادی یا در تجمعات کوچک نفوذ می‌کنند. توده، در سرطان منتشر معده به سختی احساس می‌شود، اما این تومورهای انفیلتراتیو، اغلب یک واکنش دسموپلاستیک را برمی‌انگیزند که دیواره معده را سفت می‌کند و ممکن است سبب صاف شدن منتشر چین‌ها گردد و یک جدار سخت و ضخیم که شبیه "بطری چرمی" است را ایجاد کند، این ظاهر را لینیتیس پلاستیکا (Linitis plastica) می‌خوانند.

تظاهرات بالینی

سرطان معده نوع روده‌ای، در مناطق با خطر بالا غالب می‌باشد و از ضایعات پیش‌سازی چون دیسپلازی مسطح و آدنوم‌ها ایجاد می‌گردد. متوسط سنی در هنگام بروز، ۵۵ سالگی است، و نسبت مرد به زن برابر ۲ به ۱ می‌باشد. برعکس، شیوع سرطان منتشر معده، در میان کشورها نسبتاً یکنواخت بوده، هیچ ضایعه پیش‌ساز مشخص شده‌ای ندارد، و بیماری به میزان مشابه در مردان و زنان روی می‌دهد. نکته قابل توجه، کاهش چشمگیر در شیوع سرطان معده تنها در مورد نوع روده‌ای صادق است، که این سرطان، ارتباط بسیار نزدیکی با گاستریت آتروفیک و متاپلازی روده‌ای دارد. در نتیجه، شیوع انواع روده‌ای و منتشر سرطان‌های معده، هم اکنون در بعضی نواحی مشابه می‌باشد.

عمق تهاجم و گسترش به غدد لنفاوی و متاستاز دوردست در زمان تشخیص، قدرتمندترین شاخص‌های تعیین کننده پیش‌آگهی برای سرطان معده باقی مانده‌اند. تهاجم موضعی به دئودنوم، پانکراس، و خلف صفاق نیز شاخص می‌باشد. در صورت امکان، برداشتن به طریق جراحی، درمان ارجح برای آدنوکارسینوم معده باقی مانده است. پس از برداشتن به روش جراحی، میزان بقای ۵ ساله برای سرطان معده اولیه، از ۹۰٪ تجاوز می‌کند، حتی اگر متاستاز به غدد لنفاوی وجود داشته

H. پیلوری، باعث بروز و پیشرفت سرطان‌هایی می‌شود که ممکن است در اثر تغییرات ژنتیکی مختلفی القاء شده باشند (فصل ۵). چنان که در مورد خیلی از اشکال التهاب مزمن وجود دارد، گاستریت مزمن ناشی از H. پیلوری، با افزایش تولید پروتئین‌های ایجاذکننده التهاب مانند: اینترلوکین $IL-1\beta$ و فاکتور نکروز تومور (TNF) همراه است. بنابراین، جای تعجب نیست که پلی‌مورفیسم‌هایی که با تولید بالای این سایتوکین‌ها همراه باشند، باعث ایجاد خطر بالای سرطان معده نوع روده‌ای - مرتبط با گاستریت مزمن - در آنهایی که به طور همزمان عفونت H. پیلوری را دارند می‌شود.

● **EBV:** در حالی که، H. پیلوری به طور شایعی با سرطان معده مرتبط می‌باشد، تقریباً ۱۰٪ از آدنوکارسینوم‌های معده با عفونت ناشی از ویروس اپشتین - بار (EBV) همراه هستند. اگرچه، نقش دقیق EBV در ایجاد آدنوکارسینوم‌های معده هنوز باید مشخص گردد، این مسأله قابل توجه است که اپی‌زوم‌های EBV در این تومورها، معمولاً به صورت کلونال هستند که این مسأله را مطرح می‌سازد که این عفونت پیش‌درآمد تبدیل به بدخیمی است. به علاوه، موتاسیون‌های TP53 در تومورهای معده مثبت برای EBV، ناشایع می‌باشند، که خود مطرح‌کننده این است که پاتوژن مولکولی این سرطان‌ها از سایر آدنوکارسینوم‌های معده متمایز است. از نظر ریخت‌شناسی، تومورهای مثبت از نظر EBV تمایل دارند که در قسمت پروگزیمال معده روی دهند و در اکثر مواقع، ریخت‌شناسی منتشره دارند که با انفیلتراسیون لنفوسیتی واضح همراه می‌باشد.

ریخت‌شناسی

آدنوکارسینوم‌های معده، براساس موقعیتشان در معده و همچنین ریخت‌شناسی ظاهری و بافت‌شناسی طبقه‌بندی می‌شوند. طبقه‌بندی لورن^(۱)، که سرطان‌های معده را به دو نوع روده‌ای و منتشر تقسیم می‌کند با الگوهای متمایزی از تغییرات مولکولی مرتبط می‌باشد، همان گونه که در بالا مورد بحث قرار گرفت. سرطان‌های نوع روده‌ای، تمایل دارند بزرگ و حجیم باشند (شکل ۱۶-۱۴، A) و از ساختمان‌های غددی مشابه آدنوکارسینوم‌های مری و کولون تشکیل شده‌اند. به طور معمول، آدنوکارسینوم‌های نوع روده‌ای در امتداد لبه‌های بهم پیوسته پهن رشد کرده و یا یک توده اگزوفیتیک یا یک تومور زخمی را تشکیل می‌دهند.

1- Lauren classification

2- Leather bottle

لنفوم‌های خارج گره‌ای سلول B marginal zone با سیر آهسته می‌باشند. در روده، از این تومورها اغلب به عنوان لنفوم‌های MALT (بافت لنفوئیدی مرتبط با مخاط)^(۱) یا مالتوماها نام برده می‌شود. این لنفوم و دومین لنفوم اولیه شایع روده - لنفوم سلول B بزرگ منتشر - در فصل ۱۱ مورد بحث قرار می‌گیرند.

تومور کارسینوئید

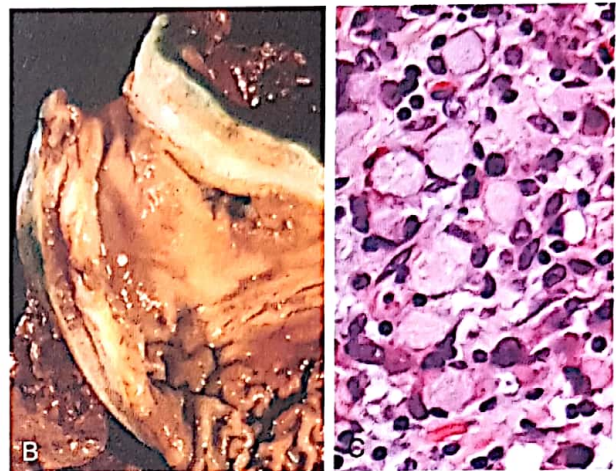
تومورهای کارسینوئید، از ارگان‌های نورواندوکراین (مانند پانکراس اندوکراین) و پوشش گوارشی تمایز یافته به سمت نورواندوکراین (مانند سلول‌های G) برمی‌خیزند. قسمت عمده آنها در دستگاه گوارش یافت می‌شوند، و بیش از ۴۰٪ آنها در روده کوچک روی می‌دهند. درخت تراکتوبرونکیال و ریه‌ها، دومین مناطقی هستند که به طور شایعی درگیر می‌شوند. کارسینوئیدهای معده ممکن است با هایپرپلازی سلول اندوکراین، گاستریت آتروفیک مزمن، و سندرم زولینگر - الیسون همراه باشند. این تومورها، "کارسینوئید" خوانده می‌شوند، زیرا به نسبت کارسینوم‌ها رشدی آهسته‌تر دارند. جدیدترین طبقه‌بندی WHO، اینها را به صورت تومورهای نورواندوکراین با درجه پایین یا متوسط توصیف می‌کند. درجه این تومورها براساس فعالیت میتوزی و نسبتی از تومورها که از نظر ایمونوهیستوکمیکال برای Ki67 - یک مارکر میتوزی - مثبت می‌باشند تعیین می‌گردد. هر چند، مهم است که محل تومور داخل دستگاه GI مشخص گردد و همچنین میزان تهاجم موضعی از عوامل تعیین کننده پیش‌آگهی کننده می‌باشد (مطالب بعدی رؤیت گردد). تومورهای نورواندوکراین با درجه بالا که کارسینوم نورواندوکراین نامیده می‌شوند معمولاً نکروز را نشان می‌دهند، و در دستگاه گوارش، ژژنوم شایع‌ترین محل آنهاست.

ریخت‌شناسی

تومورهای کارسینوئید، توده‌هایی داخل جداری یا زیرمخاطی هستند که ضایعات پولیپوئید کوچکی را ایجاد می‌کنند (شکل ۱۷-۱۴، A). این تومورها، در ظاهر زرد یا برنزه هستند و واکنش دسموپلاستیک شدیدی را به وجود می‌آورند که می‌تواند باعث پیچ‌خوردگی و انسداد روده گردد. در بررسی بافت‌شناسی، تومورهای کارسینوئید از جزایر، ترابکول‌ها، رشته‌ها، غدد، یا صفحاتی از سلول‌های یکنواخت به همراه سیتوپلاسم گرانولار اندک و صورتی‌رنگ و یک هسته گرد تا بیضی شکل خال خالی^(۲) تشکیل شده‌اند (شکل ۱۷-۱۴، B).

1- mucosa-associated lymphoid tissue

2- Stippled



شکل ۱۶-۱۴. آدنوکارسینوم معده. A. آدنوکارسینوم نوع روده‌ای، شامل توده‌ای برجسته با لبه‌هایی برآمده و مرکز زخمی می‌باشد. با زخم پپتیک در شکل ۱۵-۱۴، A مقایسه کنید. B. لینیت پلاستیکا. جدار معده به طور قابل توجهی ضخیم شده و چین‌های rugal در بخشی از معده از بین رفته‌اند. C. سلول‌های حلقه انگشتی به همراه واکوئول‌های موسینی بزرگ سیتوپلاسمی و هسته‌های هلالی شکل رانده شده به سمت محیط.

باشد. برعکس، میزان بقای ۵ ساله برای سرطان معده پیشرفته زیر ۲۰٪ باقی مانده است، که علت عمده آن این است که رژیم‌های شیمی درمانی موجود، به میزان اندکی مؤثر هستند. در ایالات متحده به علت اینکه اکثر سرطان‌های معده در مرحله پیشرفته کشف می‌گردند، بقای ۵ ساله در کل، کمتر از ۳۰٪ می‌باشد.

لنفوم

اگرچه لنفوم‌های خارج گره‌ای، می‌توانند عملاً از هر بافتی برخیزند، شایع‌ترین مکان برایشان دستگاه گوارش، خصوصاً معده می‌باشد. در گیرندگان پیوند آلوژنیک سلول بنیادی و پیوند ارگان، روده نیز شایع‌ترین محل برای تکثیر لنفاوی سلول‌های B مثبت برای ویروس اپشتین بار می‌باشد. نزدیک به ۵٪ از تمامی بدخیمی‌های معده، لنفوم‌های اولیه می‌باشند که شایع‌ترین آنها

- تومورهای کارسینوئید میان روده (Midgut)، که از ژژنوم و ایلئوم برمی‌خیزند، اغلب متعدد می‌باشند و تمایل به تهاجم دارند. در این تومورها، عمق بیشتر تهاجم موضعی، اندازه بزرگ، و وجود نکروز و میتوز با پیامد ضعیف همراه می‌باشد.
- کارسینوئیدهای پسین روده (Hindgut)، که از آپاندیس و کولورکتوم برمی‌خیزند، به طور تیپیک، تصادفی کشف می‌شوند. آنهایی که در آپاندیس ایجاد می‌شوند، در هر سنی رخ می‌دهند و تقریباً همیشه خوش‌خیمند. تومورهای کارسینوئید رکتوم، تمایل به تولید هورمون‌های پلی‌پتیدی دارند و ممکن است با درد شکمی و کاهش وزن تظاهر یابند؛ آنها تنها در بعضی اوقات متاستاز می‌دهند.

تومور استرومال گوارشی^(۱)

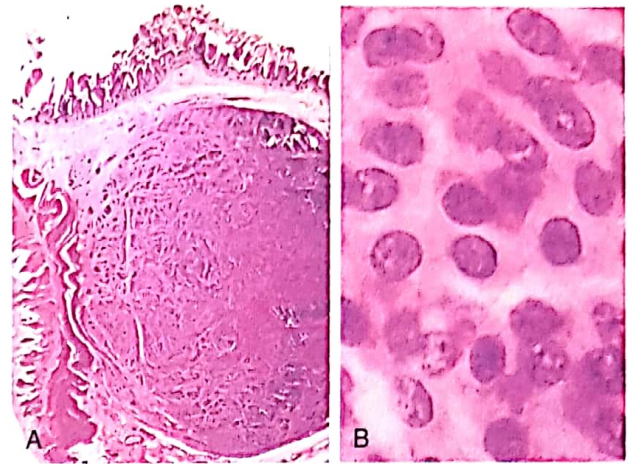
تنوع وسیعی از نئوپلاسم‌های مزانشیمی می‌توانند از معده برخیزند. خیلی از آنها براساس نوع سلولی که بیشترین شباهت را به آن دارند، نامگذاری می‌شوند؛ به طور مثال، تومورهای عضله صاف، لیومیوم یا لیومیوسارکوم نامیده می‌شوند، تومورهای غلاف عصبی، شوانوم نامیده می‌شوند، و آنهایی که شبیه اجسام گلوموس در کف ناخن و مکان‌های دیگر باشند، تومورهای گلوموس نامیده می‌شوند. تمامی این تومورها، نادرند و در اینجا بحث نمی‌شوند. تومور استرومال گوارشی (GIST)، شایع‌ترین تومور مزانشیمی شکم است، و بیش از نیمی از این تومورها در معده بروز می‌یابند.

اپیدمیولوژی

در کل، GISTها به میزان اندکی در مردان شایع‌ترند. اوج شیوع GIST معده، حدود ۶۰ سالگی است، و کمتر از ۱۰٪ در افراد جوانتر از ۴۰ سال روی می‌دهد.

پاتوژنز

تقریباً ۷۵٪ تا ۸۰٪ از تمامی GISTها، موتاسیون‌های انکوژنیک و کسب عملکرد ژن‌هایی که تیروزین کیناز C-KIT را کدگذاری می‌کنند - که گیرنده‌ای برای فاکتور سلول می‌باشد - دارند. ۸٪ دیگر GISTها، موتاسیون‌هایی دارند که یک تیروزین کیناز مرتبط به نام رسپتور A فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGFRA)^(۲) را فعال می‌سازد؛ بنابراین، موتاسیون‌های فعال کننده در تیروزین کیناز، عملاً



شکل ۱۷-۱۴. تومور کارسینوئید دستگاه گوارش (تومور نورواندوکراین). A. تومورهای کارسینوئید اغلب یک ندول زیرمخاطی را تشکیل می‌دهند که از سلول‌های توموری که در بافت مтраکم فیروز جای گرفته‌اند، تشکیل شده است. B. بزرگنمایی بالا، سیتولوژی مطلوبی را نشان می‌دهد که تومورهای کارسینوئید را مشخص می‌سازد. بنیان کروماتین، به همراه دستجات ظریف و خشن، معمولاً نمای 'قلقل نمکی' را نشان می‌دهد. علی‌رغم ظاهر بی‌خطر، کارسینوئیدها می‌توانند مهاجم باشند.

تظاهرات بالینی

اوج شیوع تومورهای کارسینوئید، دهه ششم عمر است، اما می‌توانند در هر سنی ایجاد گردند. نشانه‌ها، براساس هورمون‌های تولید شده تعیین می‌گردند. به عنوان مثال، سندرم کارسینوئید به علت ترشح مواد وازواکتیو به وسیله تومور که سبب گلگون شدن پوست، تعریق، برونکواسپاسم، درد کولیکی شکم، اسهال، و فیروز درجه‌های قلب راست می‌گردد، ایجاد می‌شود. زمانی که تومورها محدود به روده باشند، مواد وازواکتیو آزاد شده توسط کبد به اشکال غیرفعال متابولیزه می‌شوند - اثر "گذر اول" - مشابه آنچه در مورد داروهای خوراکی دیده می‌شود. بنابراین، سندرم کارسینوئید در کمتر از ۱۰٪ از بیماران روی می‌دهد و شدیداً با بیماری متاستاتیک مرتبط می‌باشد.

مهم‌ترین عامل پیش‌آگهی کننده برای تومورهای کارسینوئید دستگاه گوارش، مکان آنهاست:

- تومورهای کارسینوئید پیش روده (foregut)، آنهایی که داخل معده، داخل دئودنوم پروگزیمال به لیگامان تریتز، و مری یافت می‌شوند، بندرت متاستاز می‌دهند و عموماً از طریق برداشتن درمان می‌گردند. اگرچه به ندرت، گاه تومورهای کارسینوئید مترشحه گسترده در دئودنوم - گاسترینوما - درمان به وسیله مهارکننده پمپ پروتون همراه می‌باشند.

1- Gastrointestinal stromal tumor

2- Platelet-derived growth factor receptor A

خلاصه

تومورها و پولیپ های معده

- پولیپ های هایپرپلاستیک و التهابی معده، ضایعاتی و انکشی هستند، که با گاستریت مزمن در ارتباطند. خطر دیسپلازی با سایز پولیپ افزایش می یابد.
- آدنوم های معده در پس زمینه ای از گاستریت مزمن ایجاد می شوند و خصوصاً با متاپلازی روده ای و آتروفی مخاطی (غددی) همراه هستند. آدنوکارسینوم ها، معمولاً از آدنوم های معده منشأ می گیرند، که در نتیجه نیازمند برداشتن کامل و پایش برای کشف عود می باشند.
- شیوع آدنوکارسینوم معده، به طور قابل توجهی بسته به جغرافیا متغیر می باشد و همچنین در گروه های با سطح اجتماعی - اقتصادی پایین تر، شایع تر می باشد.
- آدنوکارسینوم های معده، براساس مکان تومور و ریخت شناسی ظاهری و بافت شناسی طبقه بندی می شوند. آنهایی که طرح بافت شناسی روده ای دارند، تمایل دارند که تومورهای بزرگی تشکیل دهند و ممکن است زخمی باشند، در حالی که آنهایی که از سلول های حلقه انگشتری (*signet ring*) تشکیل شده اند، به طور معمول طرح رشد انفیلتراتیو منتشر را نمایش می دهند که می تواند جدار معده را ضخیم سازند (*linitis plastica*) بدون اینکه توده مجزا و مشخصی را تشکیل دهد.
- عفونت با *H. pylori*، شایع ترین عامل اتیولوژیک برای آدنوکارسینوم معده می باشد، اما سایر عواملی که مشارکت دارند شامل گاستریت آتروفیک مزمن و عفونت با EBV می باشند که مطرح کننده وجود مسیرهای مختلف در حال فعالیت جهت تبدیل بدخیمی هستند.
- لنفوم اولیه معده، در اکثر اوقات از MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) مشتق می شود که بروز آن توسط گاستریت مزمن القاء می گردد.
- تومورهای کارسینوئید از اجزاء منتشر از سیستم اندوکرین منشأ می گیرند، و در دستگاه گوارش خصوصاً در روده کوچک بسیار شایعند. عامل منفردی که بیشترین اهمیت را در پیش آگهی اینها دارد، مکان تومور می باشد: تومورهای روده باریک، تمایل دارند که بیشتر از همه مهاجم باشند، در حالی که تومورهای آپاندیس، تقریباً همواره خوش خیمند.
- تومور استرومال گوارشی (GIST)، شایع ترین تومور مزانشیمال شکم است، که در اکثر اوقات در معده روی می دهد؛ از سلول های پیش ساز خوش خیم منشأ می گیرد که به عنوان سلول های اینترستیشیال Cajal هم شناخته شده اند. عمده این تومورها، موتاسیون های فعال کننده در تیروزین کیناز C-KIT یا PDGFRA دارند و به مهارکننده های کینازی پاسخ می دهند.

در تمامی GIST ها یافت می شود. به هر حال، هر کدام از این جهش ها برای خاصیت تومورزایی، کافی است، و موتاسیون های C-KIT و PDGFRA، تقریباً هیچگاه در یک تومور منفرد یافت نمی شود. به نظر می رسد که GIST ها از سلول های اینترستیشیال Cajal برمی خیزند، یا دارای سلول بنیادی مشترکی با آنها هستند، سلول های Cajal - که C-KIT را بیان می کنند - در موسکولاریس پروپریا جای دارند، و به عنوان سلول های ضربان ساز برای پرستالتیسم روده ای عمل می کنند.

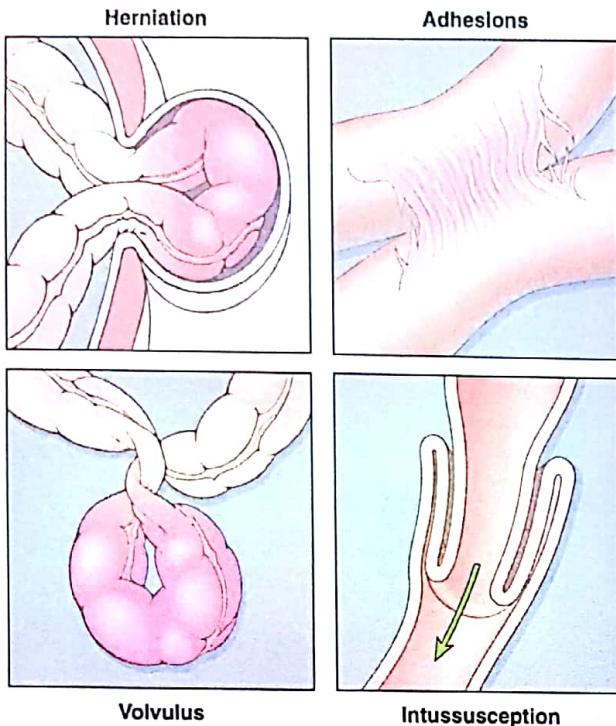
ریخت شناسی

GIST های اولیه معده، معمولاً یک توده زیرمخاطی منفرد، با حدود کاملاً مشخص و گوشه تالودی را تشکیل می دهند. متاستازها می توانند ندول های سرریزی کوچک و متعدد یا تعداد کمی ندول های بزرگ را در کبد تشکیل دهند، انتشار به خارج از شکم، ناشایع است. GIST ها، می توانند حاوی سلول های دوکی کشیده نازک یا سلول های اپی تلیوئید چاق باشند. سودمندترین مارکر تشخیصی، C-KIT است که با ارتباط بین GIST ها و سلول های اینترستیشیال Cajal سازگار بوده، و به روش ایمونوهیستوشیمی در ۹۵٪ از این تومورها قابل کشف می باشد.

تظاهرات بالینی

نشانه های GIST ها در موقع ظهور، می تواند به اثرات توده یا زخمی شدن مخاط بستگی داشته باشد. برداشتن کامل از طریق جراحی، درمان اولیه برای GIST های موضعی معده می باشد. پیش آگهی، به اندازه تومور، شاخص میتوزی، و محل تومور ارتباط دارد، به طوری که GIST های معده تا حدی نسبت به آنهایی که از روده کوچک منشأ می گیرند، کمتر تهاجمی می باشند. عود و متاستاز، برای GIST های معده با عرض کمتر از ۵ سانتی متر نادر می باشد، اما برای تومورهایی که از نظر میتوزی فعالند و بزرگتر از ۱۰ سانتی متر می باشند، شایع است. بیمارانی که دچار بیماری غیرقابل برداشت، عودکننده، یا دارای متاستاز می باشند، اغلب به ایماتینیب (*Imatinib*) - مهارکننده فعالیت تیروزین کینازی C-KIT و PDGFRA، که همچنین برای سرکوب فعالیت BCR-ABL کیناز در لوسمی میلوئیدی مزمن هم مؤثر می باشد (فصل ۱۱) - پاسخ می دهند. متأسفانه، GIST ها به تدریج نسبت به ایماتینیب مقاوم می شوند، و اثرات سایر مهارکننده های کینازی، هم اکنون در بیماری مقاوم به ایماتینیب در حال بررسی می باشند.

روده کوچک و روده بزرگ



شکل ۱۸-۱۴. انسداد روده. ۴ سازوکار اصلی که سبب انسداد روده می‌شوند، شامل: ۱) هرنیه شدن یک سگمان در ناحیه نافی یا اینگوینال، ۲) چسبندگی بین لوپ‌های روده، ۳) ولولوس، و ۴) intussusception می‌باشند.

پرفوراسیون، و پریتونیت می‌باشند. برداشتن جراحی قسمتی از کولون که گانگلیون ندارد و آناستوموز قسمت طبیعی کولون به رکتوم مؤثر می‌باشد، اگرچه، چندین سال طول می‌کشد تا بیماران عملکرد و اختیار طبیعی روده را به دست آورند.

پاتوژنز

شبکه عصبی روده، از سلول‌های کرسست عصبی منشأ می‌گیرد، که طی دوره امبریوژنز به دیوار روده مهاجرت می‌کنند. بیماری هیرشپرونک، که همچنین به عنوان مگاکولون مادرزادی بدون گانگلیون شناخته می‌شود، زمانی که مهاجرت طبیعی سلول‌های کرسست عصبی از سکوم به رکتوم مختل می‌شود، ایجاد می‌گردد. این مسأله باعث ایجاد قسمتی از دیستال روده می‌شود که هم شبکه زیرمخاطی مایسنر و هم شبکه میانتریک اوئرباخ را ندارد (aganglionosis). انقباضات پرستالتیسم هماهنگ وجود ندارند و انسداد عملکردی ثانویه به آن سبب اتساع روده

روده کوچک و کولون، بیشترین طول دستگاه گوارش را شامل می‌شوند و محلی برای طیف وسیعی از بیماری‌های متنوع می‌باشند، که خیلی از آنها انتقال مواد مغذی و آب را تحت تأثیر قرار می‌دهند. اختلال در این فرآیندها، می‌تواند سبب سوءتغذیه و اسهال گردد. همچنین روده‌ها، مکان اصلی برخورد سیستم ایمنی با آرایه گوناگونی از آنتی‌ژن‌هایی که در غذا و میکروب‌های روده‌ای وجود دارند، می‌باشند. در واقع، باکتری‌های روده‌ای به میزان ۱۰ برابر سلول‌های یوکاریوت در بدن انسان وجود دارند. بنابراین، جای تعجب ندارد که روده باریک و کولون دائماً به وسیله فرآیندهای عفونی و التهابی درگیر می‌شوند. در نهایت، کولون، شایع‌ترین محل برای بدخیمی گوارشی در جمعیت‌های غربی است.

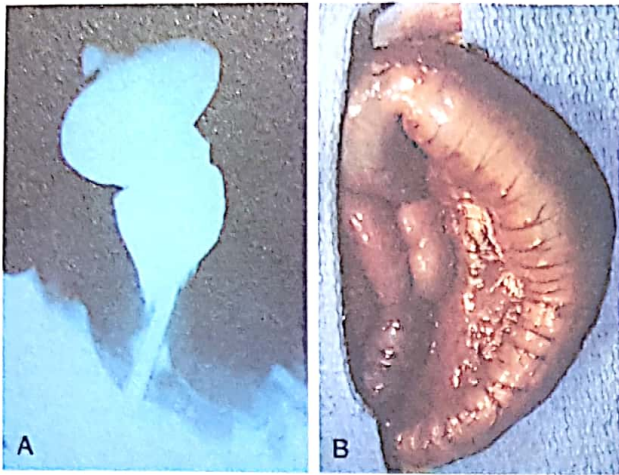
انسداد روده

انسداد دستگاه گوارش، در هر سطحی می‌تواند روی دهد، اما روده باریک در اکثر اوقات به علت لومن نسبتاً باریکی که دارد، بیشتر درگیر می‌گردد. مجموعاً، فتق‌ها، چسبندگی‌های روده، intussusception، و ولولوس، ۸۰٪ از انسدادهای مکانیکی را دربر می‌گیرند (شکل ۱۸-۱۴)، در حالی که تومورها و انفارکتوس بیشترین موارد باقیمانده را شامل می‌شوند. تظاهرات بالینی انسداد روده، شامل درد و اتساع شکم، استفراغ، و یبوست می‌باشند. معمولاً در موارد انسداد مکانیکی و انفارکتوس شدید، مداخله جراحی لازم می‌شود.

بیماری هیرشپرونک

بیماری هیرشپرونک، در تقریباً یکی از هر ۵۰۰۰ تولد زنده روی می‌دهد و از نقصی مادرزادی در عصب‌گیری کولون نشأت می‌گیرد. ممکن است تنها بوده یا در همراهی با سایر ناهنجاری‌های تکاملی روی دهد. در جنس مذکر شایع‌تر است، اما در جنس مؤنث تمایل به شدت بیشتری دارد. خواهران و برادران بیمار، خطر افزایش یافته‌ای برای بیماری هیرشپرونک دارند.

به طور معمول، بیماران به صورت نوزادانی که نمی‌توانند مکنونیوم را بلافاصله پس از تولد دفع کنند، ظاهر می‌یابند که پس از آن هم با یبوست انسدادی ادامه می‌یابد. تهدیدهای مهم برای حیات، انتروکولیت، اختلالات آب و الکترولیت،



شکل ۱۹-۱۴. بیماری هیرشپرونک. A. بررسی قبل از عمل جراحی به وسیلهٔ باریم انما، رکتوم تنگ شده (پایین تصویر) و کولون سیگموئید دیلاته را نشان می‌دهد. سلول‌های گانگلیونی در رکتوم وجود ندارند، اما در کولون سیگموئید وجود دارند. B. نمای مربوطه در حین عمل جراحی از کولون سیگموئید دیلاته.

خلاصه

- بیماری هیرشپرونک، در نتیجهٔ نقصی در مهاجرت سلول کرست عصبی از سکوم به رکتوم روی می‌دهد. این بیماری، سبب بروز انسداد عملکردی می‌شود.
- فتق شکمی، می‌تواند در اثر هر ضعف یا نقصی در دیوارهٔ حفرهٔ صفاق ایجاد گردد، که شامل کانال‌های اینگوینال و فمورال، ناف، و مکان‌های اسکار عمل جراحی می‌باشند.

اختلالات عروقی روده

بیشترین قسمت دستگاه گوارش از شریان‌های سلیاک، مزانتتریک فوقانی و مزانتتریک تحتانی تغذیه می‌شوند. شریان‌های مزانتتریک فوقانی و مزانتتریک تحتانی زمانی که به دیواره روده نزدیک می‌شوند، شبکه حجیمی را تشکیل می‌دهند تا قوس مزانتتریک را به وجود آورند. اتصالات بین قوس‌ها، به همراه خونرسانی کولاترال‌ها از قسمت پروگزیمال سلیاک و دیستال پودندال و جریان خون ایللیاک، این امکان را برای روده کوچک و کولون فراهم ساخته است که فقدان تدریجی و پیشروندهٔ خونرسانی از یک شریان را تحمل کنند. برعکس، آسیب حاد به هر رگ اصلی، می‌تواند منجر به انفارکتوس چندین متر از روده گردد.

پروگزیمال به سگمان درگیر می‌شود. در حالی که ساز و کارهای اصلی این مهاجرت ناقص سلول کرست عصبی ناشناخته می‌باشد، موتاسیون‌های هتروژن فقدان عملکرد در گیرنده تیروزین کیناز RET، برای بخش عمده‌ای از موارد فامیلی این بیماری و تقریباً ۱۵٪ از موارد اسپورادیک آن مسؤول می‌باشند. هر چند، موتاسیون‌هایی نیز در سایر ژن‌ها روی می‌دهند که تنها تعدادی از آنها شناسایی شده‌اند، و ژن‌های تعدیل کننده یا فاکتورهای محیطی هم نقشی را بازی می‌کنند.

ریخت‌شناسی

بیماری هیرشپرونک، همیشه رکتوم را درگیر می‌سازد، اما طول سگمان‌های درگیر اضافی متغیر می‌باشد. اکثر موارد به رکتوم و کولون سیگموئید محدود می‌باشند، اما بیماری شدید می‌تواند تمامی کولون را درگیر سازد. ناحیهٔ بدون گانگلیون، از لحاظ ظاهر نمایی طبیعی و منقبض دارد، در حالی که قسمت پروگزیمال کولون که عصب‌گیری طبیعی دارد، ممکن است تحت دیلاتاسیون پیشرونده در نتیجهٔ انسداد دیستال قرار گرفته باشد (شکل ۱۹-۱۴). تشخیص بیماری هیرشپرونک نیازمند اثبات فقدان سلول‌های گانگلیونی در سگمان درگیر است.

فتق شکمی

هرگونه ضعف یا نقصی در دیوارهٔ حفره صفاق ممکن است موجب بیرون زدگی کیسه‌ای از صفاق که با سرور پوشیده شده است گردد که ساک فتق نامیده می‌شود. فتق‌های اکتسابی، اکثراً در قدام و در داخل کانال‌های اینگوینال و فمورال یا ناف، یا در محل‌های اسکارهای جراحی اتفاق می‌افتند. اینها، به علت بیرون زدگی احشا مهمند (فتق خارجی). این مخصوصاً برای فتق‌های اینگوینال صادق می‌باشد، که دهانه‌های باریک و ساک‌های بزرگ دارند. در اکثر اوقات، لوپ‌های روده کوچک هرنیه می‌شوند، اما قسمت‌هایی از امبتوم یا روده بزرگ هم بیرون زده می‌شوند، و هر کدام از اینها می‌تواند به دام بیفتد. فشار در قسمت گردنی کیسه می‌تواند درناژ وریدی را مختل کند، که در نتیجه باعث استاز و ادم می‌گردد. این تغییرات، حجم لوپ هرنیه شده را افزایش می‌دهد، که سبب به دام افتادگی دائمی یا incarceration می‌شود، و با گذشت زمان، به خطر افتادن گردش خون وریدی و شریانی - یا strangulation - می‌تواند باعث انفارکتوس گردد.

بیماری ایسکمیک روده

● سگمان‌های روده، مخصوصاً در انتهای تأمین خونرسانی شریانی نسبت به ایسکمی حساسند. این نواحی مهم^(۱) شامل: خم طحالی - جایی که گردش خون شریانی مزانتریک فوقانی و تحتانی خاتمه می‌یابند - و به اندازه کمتری، کولون سیگموئید و رکتوم - جایی که گردش خون شریانی مزانتریک تحتانی، پودندال، و ایلایک خاتمه می‌یابند - می‌باشد. بنابراین کاهش فشارخون عمومی یا هایپوکسمی می‌تواند آسیب موضعی ایجاد کند، و بیماری ایسکمیک باید در تشخیص افتراقی برای کولیت موضعی خم طحالی یا کولون رکتوسیگموئید مدنظر قرار گیرد.

● مویرگ‌های روده، در طول غدد، از کریپت به سمت سطح، جریان دارند قبل از اینکه پیچ تندی را در سطح برای تخلیه در ونول‌های پس‌مویرگی ایجاد کنند. این ترکیب، اجازه می‌دهد که خون اکسیژنه بتواند کریپت‌ها را تأمین نماید، اما پوشش سطحی را نسبت به آزار ایسکمیک آسیب‌پذیر می‌سازد. این آناتومی، از کریپت‌ها محافظت می‌کند، که حاوی سلول‌های بنیادی پوششی می‌باشند که برای بازسازی سطح ضروری هستند. بنابراین، آتروفی پوشش سطحی، یا حتی نکروز به همراه پوسته‌ریزی ثانویه به آن، در همراهی با کریپت‌های طبیعی یا هایپرپرولیفراتیو، یک مشخصه ریخت‌شناسی را برای بیماری ایسکمیک روده تشکیل می‌دهد.

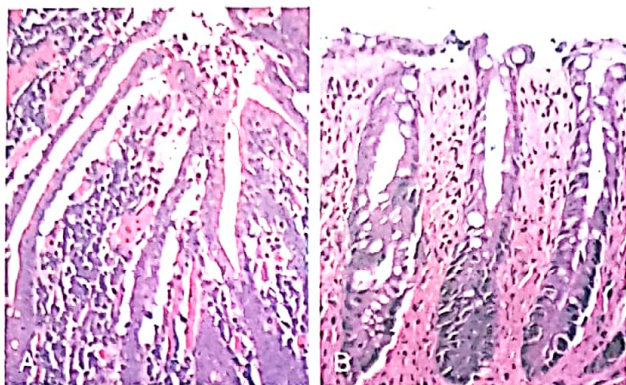
آسیب ایسکمیک به دیواره روده، می‌تواند دارای طیفی از یک انفارکتوس مخاطی که از موسکولاریس موکوزا عمیق‌تر نمی‌شود - تا انفارکتوس جداری که مخاط و زیرمخاط را دربر می‌گیرد، تا انفارکتوس تمام جداری که تمامی سه لایه جدار را شامل می‌شود، باشد. در حالی که، انفارکتوس‌های مخاطی یا جداری، اغلب ثانویه به هایپوپرفیوژن حاد یا مزمن می‌باشند، انفارکتوس تمام جداری، عموماً در نتیجه انسداد حاد عروقی ایجاد می‌گردد. علل مهم انسداد حاد شریانی شامل: آترواسکلروز شدید (که اغلب در مبدأ عروق مزانتریک برجسته می‌باشد) آنورسم آئورت، شرایط دارای قابلیت انعقاد بالا، مصرف داروهای ضد بارداری خوراکی، و ایجاد آمبولی ناشی از ورژتاسیون‌های قلبی یا آتروم‌های آئورتی می‌باشند. همچنین هایپوپرفیوژن روده، می‌تواند با نارسایی قلب، شوک، دهیدراتاسیون، یا داروهای منقبض‌کننده عروق همراه باشد. واسکولیت‌های سیستمیک مانند پلی‌آرتریت ندوزوم، پورپورای هنوخ - شوئن‌لاین، یا گرانولوماتوز وگنر نیز ممکن است به شریان‌های روده آسیب برسانند. ترومبوز ورید مزانتریک هم می‌تواند منجر به بیماری ایسکمیک گردد، اما ناشایع می‌باشد. سایر علل، شامل بدخیمی‌های مهاجم، سیروز، افزایش فشارخون پورت، تروما، یا توده‌های شکمی که درناژ پورت را تحت فشار قرار می‌دهند، می‌باشند.

ریخت‌شناسی

علی‌رغم افزایش حساسیت در نواحی مهم، انفارکتوس مخاطی و جداری می‌تواند هر سطحی از دستگاه گوارش از معده تا مقعد را درگیر سازد. معمولاً گسترش بیماری به صورت سگمنتال و قطعه‌قطعه است، و مخاط خونریزی دهنده و اغلب زخمی می‌باشد. جدار روده، در نتیجه ادمی که ممکن است مخاط را درگیر ساخته باشد یا به زیرمخاط و موسکولاریس پروپریا گسترش یافته باشد، ضخیم می‌گردد. در بیماری شدید، تغییرات پاتولوژیک، شامل: خونریزی و نکروز گسترده مخاطی و زیرمخاطی هستند، اما معمولاً خونریزی سروزی و سروزیت وجود ندارد. آسیب در ترومبوز شریانی حاد و انفارکتوس تمام جداری مشخص‌تر می‌باشد. موکوس خونی رنگ یا خون در لومن تجمع می‌یابند. نکروز انعقادی موسکولاریس پروپریا، طی ۴-۱ روز پدید می‌آید و می‌تواند با سروزیت چرکی و پرفوراسیون همراه باشد.

پاتوژنز

پاسخ‌های روده به ایسکمی، در ۲ مرحله روی می‌دهند. آسیب هایپوکسیک اولیه، در شروع آسیب عروقی بروز می‌کند و، اگرچه تخریب نسبی روی می‌دهد، سلول‌های پوششی روده به هایپوکسی گذرا نسبتاً مقاومند. مرحله دوم، آسیب در نتیجه خونرسانی مجدد می‌باشد که در اثر بازگشت خونرسانی آغاز گشته و با شدیدترین آسیب همراه می‌باشد. در موارد شدید، نارسایی در چند ارگان ممکن است روی دهد. در حالی که سازوکارهای اصلی در مورد آسیب خونرسانی مجدد، به طور کامل فهمیده نشده است، تولید ریشه آزاد، انفیلتراسیون نوتروفیلی، و آزادسازی مدیاتورهای التهابی مانند پروتئین‌های کمپلمان و سایتوکین‌ها دخیل هستند (فصل ۱۰). شدت نارسایی عروقی، بازه زمانی که در طی آن این مسأله ایجاد می‌گردد، و عروق درگیر، متغیرهای اصلی هستند که شدت بیماری ایسکمیک روده را تعیین می‌کنند. دو جنبه آناتومی عروق روده نیز در زمینه انتشار آسیب ایسکمیک مشارکت دارند:



شکل ۲۰-۱۴. ایسکمی. A. پوشش ویلوسی تقلیل یافته به طور نسبی جدا شده در ایسکمی حاد ژنوم شاخص است. به هسته های هاپرکروم سلول های تکثیر یافته کریپت توجه کنید. B. ایسکمی مزمن کولون به همراه پوشش سطحی آتروفیه و لامینا پروپریا فیبروزه.

● انفارکتوس های مخاطی و جداری، به خودی خود کشنده نیستند. هر چند، اینها می توانند به سمت انفارکتوس تمام جداری پیشرفته تری پیش روند اگر خونرسانی عروقی پس از اصلاح آسیب صورت نگیرد یا در صورت بیماری مزمن، پس از ایجاد عروق کولاترال کافی به حالت اولیه خود بازنگردد.

● ایسکمی مزمن، ممکن است به صورت بیماری التهابی روده تظاهر کند و به همراه اپی زودهای از اسهال خونی باشد که با دوره هایی از بهبودی از هم جدا می شوند.

● عفونت ناشی از CMV، باعث بروز بیماری ایسکمیک دستگاه گوارش در نتیجه گرایش ویروس و آلوده سازی سلول های اندوتلیال می باشد. عفونت CMV، می تواند عارضه ای از درمان سرکوبگر ایمنی باشد (فصل ۸).

● انتروکولیت ناشی از رادیاسیون وقتی که دستگاه گوارش در معرض پرتو قرار گیرد روی می دهد. علاوه بر آسیب پوششی، آسیب عروقی القاء شده توسط رادیاسیون ممکن است برجسته بوده و تغییراتی را ایجاد کند که شبیه بیماری ایسکمیک است. به علاوه شرح حال بالینی، حضور "فیبروبلاست های مرتبط با رادیاسیون" عجیب و غریب در داخل استروما، می تواند سرنخی برای اتیولوژی فراهم سازد. انتریت حاد ناشی از رادیاسیون، به صورت بی اشتها، کرامپ های شکمی، و اسهال ناشی از سوء جذب ظاهر می شود، در حالی که انتریت یا کولیت مزمن ناشی از رادیاسیون، اغلب خفیف تر بوده و می تواند به صورت یک کولیت التهابی بروز یابد.

● انتروکولیت نکروزان، یک اختلال حاد روده های باریک و

در ترومبوز ورید مزانتریک، جریان خون شریانی برای مدتی ادامه می یابد، که نتیجه اش کاهش حدود مشخص بین قسمت درگیر روده تا روده طبیعی می شود. هر چند، انتشار ترومبوز می تواند به سمت درگیری ثانویه بستر اسپلنیک پیش رود. نتیجه نهایی، شبیه آن چیزی است که در اثر انسداد حاد شریانی ایجاد می شود، زیرا نارسایی در رناژ وریدی، به تدریج از ورود خون شریانی اکسیژن دار جلوگیری می نماید.

بررسی میکروسکوپی روده ایسکمیک، آتروفی یا پوسته ریزی پوشش سطحی را نشان می دهد (شکل ۲۰-۱۴، A). برعکس، کریپت ها ممکن است هاپرپرولیفراتیو باشند. در ایسکمی حاد، به طور اولیه انفیلتراسیون التهابی وجود ندارد، اما نوتروفیل ها در طی چند ساعت پس از خونرسانی مجدد فراخوانده می شوند. ایسکمی مزمن، با اسکار فیبروزی لامینا پروپریا (شکل ۲۰-۱۴، B)، و به طور غیرشایعی با تشکیل تنگی همراه است. در مراحل حاد آسیب ایسکمیک، سوار شدن عفونت باکتریایی و آزادسازی انتروتوکسین می تواند تشکیل غشاء را القاء کند، که می تواند شبیه کولیت با غشاء کاذب مرتبط با کلستریدیوم دیفیسیل باشد (بعداً بحث می گردد).

تظاهرات بالینی

بیماری ایسکمیک روده، تمایل دارد که در افراد مسنی که بیماری عروقی یا قلبی همزمان دارند، روی دهد. به طور معمول، انفارکتوس حاد تمام جداری خود را با درد شکمی شدید و ناگهانی و تدریس نشان می دهد، که گاهی اوقات با تهوع، استفراغ، اسهال خونی، یا مدفوع ملنایی همراه می باشد. این تظاهر ممکن است به سمت شوک و کلاپس عروقی در طی چند ساعت در نتیجه از دست رفتن خون پیش رود. صداهای پرستالتیک کاهش یافته از این بین می روند، و اسپاسم عضلانی، سختی تخته ماندی را در دیواره شکم ایجاد می کند. به دلیل اینکه این علائم فیزیکی با آنهایی که در سایر اورژانس های شکمی مانند آپاندیسیت حاد، زخم پرفوره، و کوله سیستیت حاد، ایجاد می گردند، همپوشانی دارند، تشخیص انفارکتوس روده ممکن است به تأخیر افتاده یا غفلت شود، که نتایج فاجیع را به همراه دارد. از آنجایی که سدهای دفاعی مخاطی درهم می شکنند، باکتری ها به جریان خون راه می یابند و سپسیس ایجاد می شود؛ در این زمان میزان مرگ و میر ممکن است از ۵۰٪ تجاوز کند. پیشرفت کلی انتریت ایسکمیک، به عامل مسبب آن و شدت آسیب بستگی دارد:

تظاهرات بالینی

هموروئیدها، اغلب با درد و خونریزی از رکتوم تظاهر می‌یابند، خصوصاً خون قرمز روشنی که بر روی دستمال توالت دیده می‌شود. به غیر از زنان باردار، هموروئیدها بندرت در افراد جوانتر از ۳۰ سال روی می‌دهند. هموروئیدها، همچنین در نتیجه فشارخون بالای پورت ایجاد می‌شوند، جایی که عوارض ناشی از آن بدشگون‌تر می‌باشد. عموماً، خونریزی ناشی از هموروئیدها، یک اورژانس پزشکی نیست. انتخاب‌های درمانی شامل اسکروتراپی، بستن رگ با باند لاستیکی، و کواگولاسیون به وسیله مادون قرمز می‌باشند. در موارد شدید، هموروئیدها از طریق جراحی به وسیله هموروئیدکتومی برداشته می‌شوند.

خلاصه

- ایسکمی روده، می‌تواند هم ناشی از انسداد شریانی و هم انسداد وریدی باشد.
- بیماری ایسکمیک روده که در نتیجه هایپوپرفیوژن روی می‌دهد، در خم طحالی، کولون سیگموئید، و رکتوم شایع‌تر می‌باشد؛ اینها نواحی اصلی (watershed zones) هستند که دو جریان خون شریانی در این مناطق خاتمه می‌یابند.
- واسکولیت‌های سیستمیک و بیماری‌های عفونی (به عنوان مثال: عفونت با CMV) می‌توانند بیماری عروقی ایجاد کنند که به دستگاه گوارش محدود نمی‌باشند.
- آنژیودیسپلازی، علت شایع خونریزی مازور از دستگاه گوارش تحتانی در افراد مسن می‌باشد.
- هموروئیدها، عروقی جانبی هستند که جهت رفع فشارخون بالای وریدی تشکیل می‌شوند.

بیماری اسهال

اسهال ناشی از سوءجذب

اسهال، نشانه‌ای شایع برای بیماری‌های روده‌ای متعددی شامل مواردی که به علت عفونت، التهاب، ایسکمی، سوءجذب، و کمبود تغذیه‌ای ایجاد می‌شوند، می‌باشد. این فصل، اساساً بر روی سوءجذب تمرکز دارد، که به طور شایعی به صورت اسهال مزمن تظاهر می‌کند و با نقص در جذب چربی‌ها، ویتامین‌های محلول در چربی و آب، پروتئین‌ها، کربوهیدرات‌ها، الکترولیت‌ها و مواد معدنی، و آب مشخص می‌گردد. سایر اختلالات همراه با انواع ترشحاتی و اگزوداتیو اسهال (مثلاً: به

بزرگ است که می‌تواند سبب نکرور تمام‌جداری گردد. این بیماری شایع‌ترین اورژانس گوارشی اکتسابی در نوزادان، خصوصاً در آنهایی که نارس یا با وزن کم موقع تولد هستند، می‌باشد، و در اکثر اوقات، زمانی که تغذیه دهانی آغاز می‌گردد روی می‌دهد (فصل ۶). عموماً آسیب ایسکمیک ناشی از آن مرتبط با پاتوژن بیماری در نظر گرفته می‌شود. • آنژیودیسپلازی، به وسیله عروق خونی ناهنجار و بدشکل در مخاط و زیرمخاط مشخص می‌گردد. در اکثر اوقات، در سکوم یا کولون راست روی می‌دهد، و معمولاً پس از دهه ششم عمر بروز می‌کند. اگرچه شیوع آنژیودیسپلازی در جمعیت بزرگسال کمتر از ۱٪ است، ۲۰٪ از اپی‌زودهای مهم خونریزی قسمت تحتانی روده را شامل می‌شود؛ خونریزی روده‌ای، می‌تواند مزمن و متناوب یا حاد و حجیم باشد. پاتوژن آن، نامعلوم است.

هموروئیدها

هموروئیدها، تقریباً ۵٪ از جمعیت عمومی را درگیر می‌سازند. به طور ساده، هموروئیدها عروق جانبی دیلاته در ناحیه آنوس و اطراف آنوس هستند که به سیستم‌های پورت و کاو متصلند تا فشار بالای وریدی داخل شبکه هموروئید را تخفیف دهند. بنابراین، اگرچه هموروئیدها نسبت به واریس‌های مری، هم شایع‌تر و هم کمتر جدی هستند پاتوژن هر دوی این ضایعات شبیه می‌باشد. عوامل شایعی که فرد را نسبت به هموروئید مستعد می‌سازد، شامل: یبوست و زورزدن همراه با آن - که فشار داخل شکمی و فشار وریدی را افزایش می‌دهد - استاز وریدی در حاملگی، و افزایش فشارخون پورت می‌باشند.

ریخت‌شناسی

عروق کولترال داخل شبکه هموروئید تحتانی، زیر خط آنورکتال قرار گرفته‌اند و هموروئید خارجی نامیده می‌شوند، در حالی که آنهایی که نتیجه اتساع شبکه هموروئید فوقانی در دیستال رکتوم می‌باشند، هموروئید داخلی دانسته می‌شوند. در بررسی بافت‌شناسی، هموروئیدها از عروق زیرمخاطی دیلاته با دیواره نازک تشکیل شده‌اند که در زیر مخاط رکتوم و آنال برجسته شده‌اند. هموروئیدها در وضعیت نمایان خود در معرض تروما واقع می‌شوند و تمایل به ملتهب‌شدن و ترومبوزه‌شدن دارند، و در طول زمان مجدداً کانالیزه می‌گردند. زخم‌شدگی سطحی هم ممکن است روی دهد.

ترتیب وبا و بیماری التهابی روده) در بخش های مجزایی قرار داده شده اند.

سوء جذب مزمن باعث کاهش وزن، بی اشتها، اسهال، شکم، باد یا غرغر شکم، و از دست رفتن عضله می شود. شاه علامت سوء جذب، استتاتوره است، که با چربی زیاد مدفوع و مدفوع حجیم، کف آلود، روغنی، زرد یا خاکی رنگ مشخص می شود. اختلالات مزمن سوء جذب که به طور شایعی در آمریکا روی می دهند، نارسایی پانکراس، بیماری سلیاک، و بیماری کرون می باشند. بیماری روده ای پیوند علیه میزبان، یک عامل مهم برای سوء جذب و اسهال پس از پیوند آلورژیک سلول بنیادی خون می باشد. انتروپاتی محیطی (قبلاً به عنوان اسپرو تروپیکال شناخته می شد) در بعضی جوامع در بین کشورهای در حال توسعه فراگیر می باشد.

اسهال، به صورت افزایش در توده مدفوع، فرکانس آن، یا میزان آبکی بودن آن، و به طور تیپیک به حجم هایی بیشتر از ۲۰۰ میلی لیتر در روز اطلاق می گردد. در موارد شدید، حجم مدفوع می تواند از ۱۴ لیتر در روز تجاوز کرده و بدون احیای مایعات، نتیجه آن مرگ است. اسهال با حجم کم، خونی، و دردناک به عنوان دیسانتري شناخته می شود. اسهال می تواند به ۴ دسته اصلی طبقه بندی گردد:

- اسهال ترشچی، با مدفوعی ایزوتونیک مشخص می گردد و در زمان روزه داری باقی می ماند.
- اسهال اسموتیک - مانند آنچه که در کمبود لاکتاز دیده می شود - در اثر فشارهای اسموتیک ناشی از مواد محلول جذب نشده درون لومن اعمال می شود. مایع اسهال بیش از ۵۰ mOsm نسبت به پلاسما غلیظ تر می باشد، و این شرایط با روزه داری فروکش می کند.
- اسهال ناشی از سوء جذب، که در اثر جذب ناکافی مواد مغذی ایجاد می گردد با استتاتوره همراه است و در نتیجه روزه داری تسکین می یابد.
- اسهال اگروداتیو، در نتیجه بیماری التهابی روده می دهد و به وسیله مدفوع خونی، چرکی مشخص می گردد، که در طول روزه داری ادامه می یابد.

سوء جذب، در اثر اختلالی در حداقل یکی از ۴ مرحله جذب مواد مغذی ایجاد می شود: (۱) هضم داخل لومنی، که در آن پروتئین ها، کربوهیدرات ها، و چربی ها به اشکال قابل جذب خود شکسته می شوند؛ (۲) هضم نهایی، که شامل هیدرولیز کربوهیدرات ها و پپتیدها، به ترتیب، به وسیله دی ساکاریداز و پپتیداز، در حاشیه برسی مخاط روده باریک می باشد، (۳) انتقال از خلال پوشش که در آن مواد مغذی، آب و الکترولیت ها از خلاف پوشش روده باریک عبور کرده و درون آن پردازش

می شوند؛ و (۴) انتقال لنفاوی لیپیدهای جذب شده.

در بسیاری از اختلالات سوء جذبی، نقصی در یکی از این فرآیندها غالب می باشد، اما معمولاً بیش از یکی مشارکت دارد (جدول ۳-۱۴). در نتیجه، سندرم های سوء جذب بیشتر از اینکه با هم اختلاف داشته باشند به هم شبیهند. نشانه ها و علائم، شامل اسهال (ناشی از سوء جذب مواد مغذی و ترشح روده ای بیش از حد)، نفخ و گاز شکم، درد شکم، و کاهش وزن می باشند. جذب ناکافی ویتامین ها و مواد معدنی، می تواند سبب آنمی و التهاب مخاطی در نتیجه کمبود پیریدوکسین، فولات، و ویتامین B12؛ خونریزی در نتیجه کمبود ویتامین K؛ استئوپنی و تتانی در اثر کمبود کلسیم، منیزیم، یا ویتامین D؛ یا نوروپاتی به علت کمبود ویتامین A یا ویتامین B12 گردد. انواع اختلالات اندوکراین و پوستی نیز می تواند روی دهد.

فیروز سیستمیک

فیروز سیستمیک، با جزئیات بیشتر در جایی دیگر بحث شده است (فصل ۶). تنها سوء جذبی که با فیروز سیستمیک مرتبط است، در اینجا مدنظر قرار دارد. به دلیل فقدان CFTR^(۱) تنظیم کننده هدایت عرض غشایی اپی تلیالی فیروز سیستمیک، افرادی که دچار فیروز سیستمیک هستند، نقایصی در ترشح یون کلرید در مجاری روده و پانکراس دارند. این ناهنجاری، باعث تداخل با ترشح بی کربنات، سدیم، و آب می گردد، و در نهایت باعث هیدراتاسیون ناقص لومنی می شود. این ناتوانی در هیدراتاسیون، می تواند سبب ایلئوس مکنونیوم گردد، که به میزان ۱۰٪ در نوزادان دچار سیستمیک فیروز دیده می شود. در پانکراس، ممکن است سفت و سخت شدن ترشحات داخل مجرای، در رحم مادر شروع به شکل گیری کند. این مسأله می تواند به سمت انسداد، خودهضمی مزمن پانکراس با شدت کم و در نهایت عدم کفایت اگزوکراین پانکراس در بیش از ۸۰٪ از بیماران رهنمون گردد. نتیجه آن، ناتوانی در فاز داخل لومنی جذب مواد مغذی است، که می تواند به طور مؤثری در اکثر بیماران توسط مکمل آنزیمی خوراکی درمان گردد.

بیماری سلیاک

بیماری سلیاک، که همچنین به عنوان اسپروی سلیاک یا انتروپاتی حساس به گلوتن شناخته می شود، یک انتروپاتی با واسطه ایمنی است که در اثر بلع غلات حاوی گلوتن، شامل: گندم، چاودار، یا جو، در افرادی که از نظر ژنتیکی مستعد می باشند، برانگیخته می شود. در کشورهایی که جمعیت های آن

1- epithelial cystic fibrosis transmembrane conductance pegulator

جدول ۳-۱۴. نقایص در بیماری سوء جذب و اسهال

بیماری	هضم داخل لومنی	هضم نهایی	انتقال از خلال پوشش (۱)	انتقال لنفاوی
بیماری سلیاک		+	+	
اسپروی تروپیکال		+	+	
پانکراتیت مزمن	+			
فیروز سیستمیک	+			
سوء جذب اولیه اسید صفراوی	+		+	
سندرم کارسینوئید			+	
انتروپاتی اتوایمیون		+	+	
کمبود دی ساکاریداز		+		
بیماری ویل				+
آبتالیوپروتئینی			+	
گاستروانتریت ویروسی		+	+	
گاستروانتریت باکتریال		+	+	
گاستروانتریت انگلی		+	+	
بیماری التهابی روده	+	+	+	

+ نشان می‌دهد که این فرآیند در بیماری مذکور، غیرطبیعی است. سایر فرآیندها تحت تأثیر قرار نگرفته‌اند.

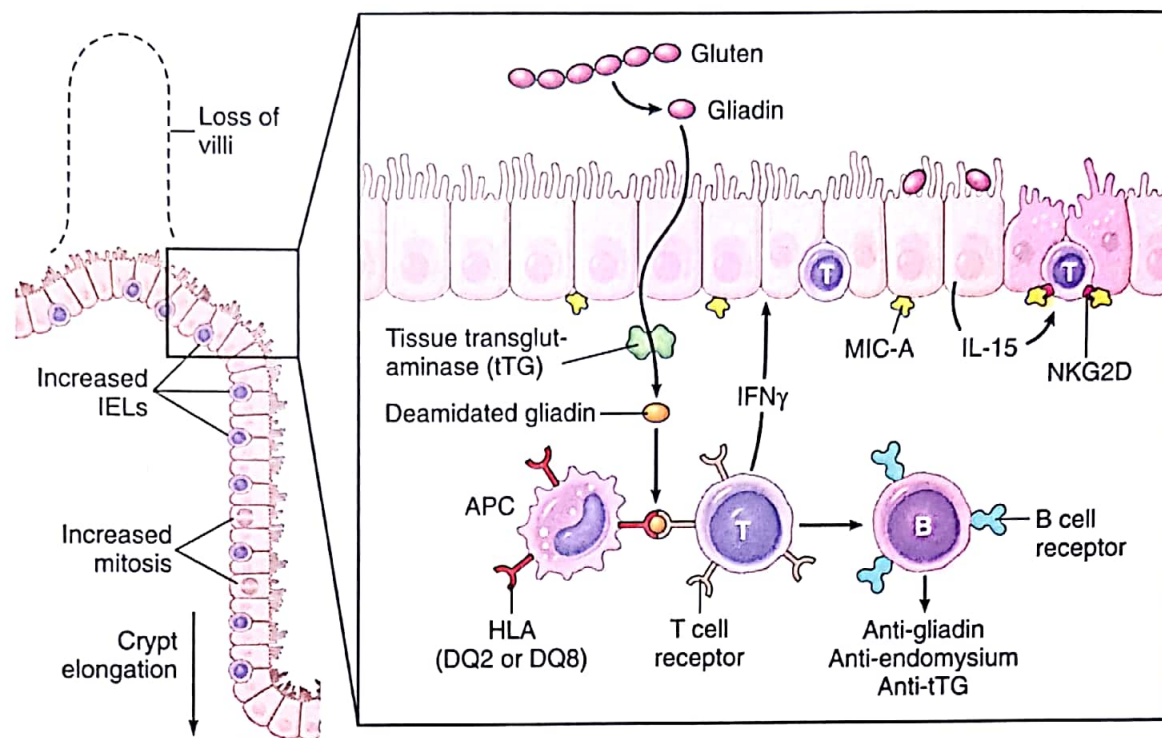
1. Trans epithelial

می‌باشند. پاسخ ویژه سلول B به دنبال آن ایجاد می‌شود که شامل تولید آنتی‌بادی‌های ضد ترانس گلوتامیناز بافتی، ضد گلیادین دآمیده، و شاید در نتیجه‌ای توپ‌های دارای واکنش متقابل، آنتی‌بادی‌های ضد اندومیزیال، که از نظر تشخیصی مفیدند، می‌باشد (زیر را مشاهده فرمایید). هر چند، اینکه آیا این آنتی‌بادی‌ها در پاتوژنز بیماری سلیاک دخیلند یا تنها یک سری مارکر هستند، بحث‌انگیز باقی مانده است. علاوه بر سلول‌های $CD4^+$ ، تجمع از سلول‌های $CD8^+$ هم وجود دارند که برای گلیادین اختصاصی نمی‌باشند. این سلول‌های $CD8^+$ ممکن است نقشی فرعی را در ایجاد آسیب بافتی بازی کنند. به نظر می‌رسد که پپتیدهای گلیادین دی‌آمیده شده، سلول‌های پوششی را برای تولید سایتوکین IL-15 القا می‌کنند، که این سایتوکین به نوبه خود فعالیت و پرولیفراسیون لنفوسیت‌های $CD8^+$ داخل پوششی را برمی‌انگیزند، که می‌توانند گیرنده MIC-A، NKG2D را بیان کنند. این لنفوسیت‌ها، سایتوتوکسیک می‌شوند و انتروسیت‌هایی را که به وسیله محرک‌های متنوعی القاء شده‌اند تا MIC-A سطحی - یک پروتئین شبه کلاس I-HLA که به وسیله NKG2D شناسایی می‌شود - و احتمالاً سایر پروتئین‌های پوششی را بیان کنند، می‌کشند.

به طور غالب از افراد سفیدپوست با تبار اروپایی تشکیل شده است، بیماری سلیاک یک اختلال شایع با شیوع تخمینی ۰/۵ تا ۱٪ می‌باشد. درمان اولیه برای بیماری سلیاک، رژیم غذایی فاقد گلوتن است. علی‌رغم چالش‌هایی که در متعهد بودن به این رژیم وجود دارد، باز هم منجر به بهبود علامتی در اکثر بیماران می‌شود.

پاتوژنز

بیماری سلیاک، یک واکنش ایمنی روده‌ای به گلوتن - ذخیره اصلی پروتئین در گندم و حبوبات مشابه - است. گلوتن، به وسیله آنزیم‌های لومینال و حاشیه برسی هضم شده و به اسیدهای آمینه و پپتیدها، شامل پپتید گلیادین با ۳۳ - آمینواسید تبدیل می‌گردد که به تجزیه توسط پروتئازهای معده، پانکراس، و روده باریک مقاوم است (شکل ۲۱-۱۴). گلیادین، به وسیله ترانس گلوتامیناز بافتی دآمیده می‌گردد و سپس قادر است که با HLQ-DQ2 یا HLA-DQ8 بر روی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن فعل و انفعال انجام دهد و به سلول‌های T $CD4^+$ عرضه شود. این سلول‌های T، سایتوکین‌هایی را تولید می‌کنند که احتمالاً در آسیب بافتی مشارکت دارند و مشخصه هیستوپاتولوژی مخاطی بیماری



شکل ۲۱-۱۴. پانل سمت چپ، تغییرات ریخت‌شناسی که ممکن است در بیماری سلیاک وجود داشته باشد، شامل: آتروفی پرزها، افزایش تعداد لنفوسیت‌های اینتراپی تلیال (IELs)، و پرولیفراسیون اپی تلیال به همراه کشیدگی کریپت‌ها. پانل سمت راست، نمونه A طرحی برای پاتوژنز بیماری سلیاک است. توجه داشته باشید که هم سازوکارهای ایمنی ذاتی و هم تطابقی در پاسخ‌های بافتی به گلیادین دخیلند.

ریخت‌شناسی

نمونه‌های بیوپسی از قسمت دوم دئودنوم و پروگزیمال ژژنوم - که با بیشترین غلظت از گلوتن رژیم غذایی در تماسند، معمولاً برای بیماری سلیاک تشخیصی می‌باشند. تصویر پاتولوژیک بیماری، با افزایش تعداد لنفوسیت‌های $CD8^+$ T اینتراپی تلیال، به همراه لنفوسیتوز **اینتراپی تلیال، هاپرپلازی کریپتی، و آتروفی پرزها** مشخص می‌گردد (شکل ۲۲-۱۴). این فقدان منطقه سطحی مخاطی و حاشیه برسی، احتمالاً دلیل سوءجذب می‌باشد. به علاوه، افزایش میزان بازسازی پوشش - که در افزایش فعالیت میتوزی کریپتی منعکس می‌گردد - می‌تواند توانایی انتروسیتهای جذب کننده را برای تمایز کامل محدود سازد و در بروز نقایصی در هضم نهایی و انتقال از خلال پوشش مشارکت داشته باشد. سایر تظاهرات بیماری سلیاک کاملاً پیشرفته شامل افزایش تعداد پلاسماسل‌ها، ماست سل‌ها، و ائوزینوفیل‌ها خصوصاً داخل قسمت بالایی لامینا پروپریاست. به همراه افزایش غربالگری سرولوژیک و کشف زودهنگام آنتی‌بادی‌های مرتبط با بیماری، هم اکنون مشخص شده که افزایش در تعداد لنفوسیت‌های

آسیبی که در اثر این ساز و کار ایمنی ایجاد می‌گردد، می‌تواند حرکت پپتیدهای گلیادین را از خلال پوشش که به وسیله ترانس‌گلوتامیناز بافتی دی‌آمیده شده‌اند، افزایش دهد، بنابراین سیکل بیماری را مستمر و دائمی می‌سازد. در حالی که تقریباً تمامی مردم حبوبات می‌خورند و در معرض گلوتن و گلیادین هستند، در اکثر آنها بیماری سلیاک ایجاد نمی‌شود. بنابراین، عوامل مربوط به میزبان است که مشخص می‌سازد آیا بیماری ایجاد می‌گردد یا نه. در بین اینها، به نظر می‌رسد که پروتئین‌های HLA، اصلی و حیاتی هستند، به طوری که تقریباً تمامی افرادی که بیماری سلیاک دارند، آل‌های کلاس II HLA-DQ2 یا HLA-DQ8 را حمل می‌کنند. هر چند، لوکوس HLA، کمتر از نیمی از اجزاء ژنتیکی بیماری سلیاک را شامل می‌شود. سایر مشارکت کننده‌های ژنتیکی، به طور کامل تعریف نشده‌اند. همچنین ارتباطی بین بیماری سلیاک با سایر بیماری‌های ایمنی، شامل: دیابت تیپ I، تیروئیدیت، و سندرم شوگرن وجود دارد.

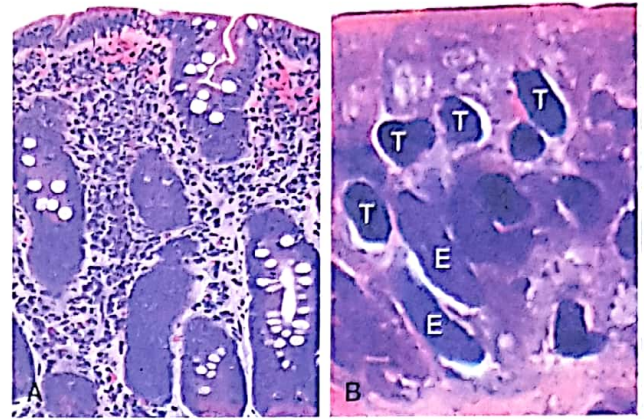
یابد. کودکان دارای علائم غیرکلاسیک تمایل دارند که در سنین بالاتر و با شکایاتی از درد شکمی، تهوع، استفراغ، نفخ، یا بیوست تظاهر یابند. ضایعه پوستی خارش دار و تاولی ویژه - درماتیت هرپتی فرم - در ۱۰٪ از بیماران وجود دارد، و شیوع گاستریت لنفوسیتی و کولیت لنفوسیتی نیز افزایش یافته است.

تست های سرولوژی غیرتهاجمی، معمولاً قبل از بیوپسی انجام می شوند. حساس ترین تست ها، حضور آنتی بادی های IgA علیه ترانس گلوتامیناز بافتی یا آنتی بادی های IgA یا IgG علیه گلیادین دی آمیده می باشند. آنتی بادی های ضد اندومیزال بسیار اختصاصی هستند اما حساسیت کمتری نسبت به سایر آنتی بادی ها دارند. فقدان HLA-DQ2 یا HLA-DQ8 به دلیل ارزش پیشگویی کننده منفی بالای آن، مفید است اما حضور این آلل های شایع برای اثبات تشخیصی کمک کننده نمی باشد.

بیماران دچار بیماری سلیاک، بروز بیشتر از حد طبیعی را برای ابتلاء به بدخیمی نشان می دهند. شایع ترین سرطان مرتبط با بیماری سلیاک، لنفوم سلول T مرتبط با انتروپاتی^(۱) می باشد، که یک تومور تهاجمی سلول های T داخل پوششی است. آدنوکارسینوم روده باریک هم در افراد دچار بیماری سلیاک رایج تر است. بنابراین، زمانی که نشانه هایی همچون درد شکمی، اسهال، و کاهش وزن علی رغم رژیم سخت فاقد گلوتن پیشرفت کنند، سرطان یا اسپرووی مقاوم، که در آنها پاسخ به رژیم فاقد گلوتن از بین می رود، باید مدنظر قرار گیرد. به هر حال، این مهم است که تشخیص داده شود که ناتوانی در متعهد بودن به رژیم فاقد گلوتن، شایع ترین علت نشانه های راجعه است، و اکثر افراد دچار بیماری سلیاک با محدودیت های غذایی خوب کنار می آیند و از عللی غیرمرتبط با بیماری از بین می روند.

انتروپاتی محیطی (تروپیکال)

لغت انتروپاتی محیطی به سندرمی از توقف رشد و نقص عملکرد روده اطلاق می شود که در کشورهای در حال توسعه، شامل خیلی از نواحی صحرای آفریقا، مانند گامبیا، جمعیت های بومی استرالیای شمالی، و بعضی از گروه های داخل آمریکای جنوبی و آسیا، شامل ساکنین جوامع فقیر داخل برزیل، گواتمالا، هند، و پاکستان وجود دارد. درباره تأثیر شدید انتروپاتی محیطی - که در گذشته به آن انتروپاتی تروپیکال یا اسپرووی تروپیکال اطلاق می شد، نمی توان اغراق کرد، چنانچه تخمین زده شده است که بیش از ۱۵۰ میلیون کودک را در کل دنیا درگیر ساخته



شکل ۲۲-۱۴. بیماری سلیاک. A، موارد پیشرفته بیماری سلیاک از دست رفتن کامل پرزها، یا آتروفی کامل پرزها را نشان می دهند. به انفیلتراسیون متراکم پلاسماسل در لامینا پروپریا توجه کنید. B، انفیلتراسیون پوشش سطحی توسط لنفوسیت های T، که به وسیله هسته های پررنگشان (Labeled T) مشخص می شوند. با هسته های پوششی کشیده شده و کم رنگ (Labeled E) مقایسه کنید.

اینتراپاتی تلیال، خصوصاً داخل پرزها، علامتی برای اشکال خفیف بیماری سلیاک است. در هر حال، لنفوسیتوز اینتراپاتی تلیال و آتروفی پرزها، ویژه بیماری سلیاک نیستند، و می توانند تظاهراتی از سایر اختلالات، شامل انتریت ویروسی هم باشند. ترکیبی از یافته های بافت شناسی و سرولوژی، برای تشخیص بیماری سلیاک اختصاصی می باشند.

تظاهرات بالینی

در بزرگسالان، بیماری سلیاک بیشتر بین سنین ۳۰ و ۶۰ سالگی بروز می کند. هر چند، خیلی از موارد به علت تظاهرات آتیپیک تا مدت های طولانی مورد توجه بالینی قرار نمی گیرند. بعضی از بیماران، بیماری سلیاک خاموش دارند، که با سرولوژی مثبت و آتروفی پرزها بدون وجود علائم مشخص می گردد، یا دچار سلیاک نهفته هستند، که در آن سرولوژی مثبت بوده و با آتروفی ویلوس همراه نمی باشد. بیماری سلیاک علامتدار در بزرگسالان، اغلب با آنمی (به علت کمبود آهن، و با شیوع کمتر، کمبود B12 و فولات)، اسهال، نفخ، و خستگی همراه است.

بیماری سلیاک در اطفال، که کودکان مذکر و مؤنث را به نسبت مساوی درگیر می سازد، می تواند با نشانه های کلاسیک، به طور تیپیک در سنین بین ۶ و ۲۴ ماهگی (پس از ورود گلوتن به رژیم غذایی) با تحریک پذیری، اتساع شکمی، آنورکسی، اسهال، اختلال رشد، کاهش وزن، یا از دست رفتن عضله تظاهر

1- enteropathy-associated T cell lymphoma

آبتالیوپروتئینی

آبتالیوپروتئینی، یک بیماری اتوزومی مغلوب است که با عدم توانایی در ترشح لیوپروتئین های غنی از تری گلیسرید مشخص می گردد. اگرچه این بیماری نادر است، در اینجا به عنوان مثالی از نقص در انتقال از خلال پوشش که سبب بروز سوء جذب می گردد، گنجانده شده است. موتاسیون در پروتئین منتقل کننده تری گلیسرید میکروزومی، انتروسیته ها را برای صدور لیوپروتئین ها و اسیدهای چرب آزاد ناتوان می سازد. در نتیجه، مونوگلیسریدها و تری گلیسریدها، داخل سلول های پوششی تجمع می یابند. واکوئل ها چربی در سلول های پوششی روده باریک، به وسیله میکروسکوپ نوری دیده می شوند و می توانند توسط رنگ آمیزی ویژه مثل Oil red O خصوصاً پس از صرف یک وعده غذای چرب مشخص تر شوند. آبتالیوپروتئینی، در دوران کودکی خودش را نشان می دهد، و تصویر بالینی غالب آن به صورت اختلال رشد، اسهال، و استئاتوره است. ناتوانی در جذب اسیدهای چرب ضروری منجر کمبودهایی در ویتامین های محلول در چربی می شود، و نقایص لیپیدی در غشاهای پلاسمایی، اغلب گویچه های سرخ آکانتوسیتی (سلول های spur) را در اسمیرهای خون محیطی به وجود می آورد.

سندرم روده تحریک پذیر

سندرم روده تحریک پذیر (IBS)^(۱)، با درد شکمی مزمن و عودکننده، نفخ، و تغییراتی در عادات روده ای شامل اسهال و یبوست مشخص می شود. پاتوژنز آن، به خوبی مشخص نشده است اما شامل محرک های روحی - روانی، رژیم غذایی، و حرکت غیرطبیعی دستگاه گوارش می باشد. علی رغم نشانه هایی که بسیار واقعی هستند، هیچ ناهنجاری واضح یا میکروسکوپی در اکثر بیماران دچار IBS دیده نمی شود. بنابراین، تشخیص بر پایه نشانه های بالینی است. به طور معمول، IBS در سنین بین ۲۰ تا ۴۰ سالگی بروز می یابد، و ارجحیت قابل توجهی در جنس مؤنث دارد. تنوع در معیارهای تشخیصی، برآورد میزان شیوع آن را دشوار ساخته است، اما میزان های شیوع گزارش شده در کشورهای توسعه یافته، به طور تیپیک بین ۱۰٪ و ۱۵٪ می باشد. در بیماران دچار اسهال، کویت میکروسکوپی، بیماری سلیاک، ژیاوردیاز، عدم تحمل لاکتوز، رشد بیش از حد باکتری در روده کوچک، سوء جذب نمک های صفراوی، سرطان کولون، و بیماری التهابی روده، باید رد گردند (اگرچه، IBS در بیماران دارای بیماری التهابی روده شایع می باشد). پیش آگهی IBS، ارتباط بسیار زیادی با مدت نشانه ها دارد، طولانی تر بودن

است. اگرچه، سوء تغذیه باید در پاتوژنز این اختلال مشارکت داشته باشد - که به آن انتروپاتی تروپیکال هم نسبت داده می شود - نه مکمل تغذیه ای و نه مکمل ویتامینی و مواد معدنی توانایی برگرداندن کامل این سندرم را ندارند. حمله های مکرر اسهال، طی ۲ تا ۳ سال اول عمر، ارتباط بسیار نزدیکی با انتروپاتی محیطی دارند. پاتوژن های بسیاری در این جوامع اندمیک می باشند، اما ارتباط هیچ عامل عفونی واحدی به این اپی زودهای اسهالی مشخص نشده است. نمونه های بیوپسی روده ای، تنها در تعداد کمی از موارد بررسی شده است، و نمای بافت شناسی گزارش شده از آنها بیشتر مشابه بیماری سلیاک شدید بوده تا انتريت عفونی. یک فرضیه بر این پایه استوار است که اسهال های مکرر، سیکلی از آسیب مخاطی، سوء تغذیه، عفونت، و التهاب را برقرار می سازد. هر چند، این فرضیه، تا حدی ثابت نشد زیرا معیارهای تشخیصی قابل قبول برای انتروپاتی محیطی کمند، به این لحاظ که موجودیت آن اصولاً به وسیله تخمین های اپیدمیولوژیک رشد و تکامل فیزیکی و شناختی تعریف شده است.

کمبود لاکتاز (دی ساکاریداز)

دی ساکاریدازها، شامل لاکتاز، در قسمت اپیکال غشای حاشیه برسی سلول های پوششی جاذب پرزها قرار دارند. به دلیل اینکه، این نقص بیوشیمیایی است، معمولاً بیوپسی ها نکته خاصی ندارند، کمبود لاکتاز، دو نوع است:

- کمبود مادرزادی لاکتاز، یک اختلال اتوزومی مغلوب است که به وسیله موتاسیونی در ژنی که لاکتاز را کدگذاری می کند، ایجاد می گردد. این بیماری، نادر است و به صورت اسهال انفجاری به همراه مدفوعی آبکی، کفدار و اتساع شکم پس خوردن شیر مشخص می شود. نشانه ها پس از اینکه تماس با شیر و فرآورده های شیری خاتمه می یابند، تخفیف پیدا می کنند به این صورت که لاکتوزی که به لحاظ اسموتیکی فعال است ولی قابل جذب از لومن نمی باشد، حذف می گردد.
- کمبود اکتسابی لاکتاز، در نتیجه تنظیم کاهشی بیان ژن لاکتاز ایجاد می گردد و خصوصاً در بین بومیان آمریکایی، آفریقایی - آمریکایی ها، و چینی ها شایع می باشد. تنظیم کاهشی لاکتاز در روده پس از دوران کودکی روی می دهد، احتمالاً منعکس کننده این واقعیت است که - قبل از عصر تولید محصولات لبنی از طریق دامداری - وجود لاکتاز پس از اینکه کودکان نوشیدن شیر مادر را قطع کردند، غیر ضروری بوده است. شروع کمبود اکتسابی لاکتاز، گاهی با عفونت های روده ای ویروسی و باکتریایی همراه است.

1- Irritable bowel syndrome

دست دادن مناطق سطحی حاشیه برسی، و احتمالاً، نقصان بلوغ انتروسیستی در نتیجه آسیب پوششی با واسطه ایمنی می باشد.

- کمبود لاکتاز، باعث اسهال اسموتیک به علت عدم توانایی در تجزیه و جذب لاکتوز می شود.
- سندرم روده تحریک پذیر (IBS)، با درد شکمی مزمن و عودکننده، نفخ، و تغییراتی در عادات روده ای مشخص می شود. پاتوژن آن، به خوبی مشخص نشده است.
- در شکل کولیت میکروسکوپی، کولیت کلاژنی و کولیت لنفوسیتی، هر دو سبب اسهال آبکی می شوند. روده ها، به ظاهر طبیعی هستند، و بیماری ها از طریق نماهای بافت شناسی مشخصه آنها شناسایی می گردند.

انتروکولیت عفونی

انتروکولیت، می تواند خود را با طیف وسیعی از علائم و نشانه ها نشان دهد که شامل اسهال، درد شکمی، احساس فوریت در دفع، ناراحتی در ناحیه اطراف آنوس، بی اختیاری، و خونریزی هستند. این معضل جهانی، مسؤول بیش از ۱۲۰۰۰ مرگ در روز در میان کودکان در کشورهای در حال توسعه، و نیمی از تمامی مرگ ها قبل از سن ۵ سالگی در کل دنیا می باشد. عفونت های باکتریایی، مانند اشریشیا کولای انترتوکسیژنیک، معمولاً مسؤول می باشند، اما شایع ترین پاتوژن ها برحسب سن، تغذیه، و وضعیت ایمنی میزبان، و همچنین تأثیرات محیطی متغیر می باشند (جدول ۴-۱۴). به عنوان مثال، اپیدمی های وبا در مناطق دارای بهداشت ضعیف، در نتیجه اقدامات ناکافی در زمینه عمومی، یا به عنوان پیامد بلایای طبیعی (مثلاً زمین لرزه هائیتی در سال ۲۰۱۰) یا جنگ شایع می باشند. اسهال عفونی در اطفال، که می توانند سبب دهیدراتاسیون شدید و اسیدوز متابولیک گردد، به طور شایعی توسط ویروس های روده ای ایجاد می شود. خلاصه ای از خصوصیات اپیدمیولوژیک و بالینی موارد منتخبی از انتروکولیت باکتریال در جدول ۴-۱۴ ارائه شده است. نمونه هایی از انتروکولیت باکتریال، ویروسی، و انگلی در زیر بحث شده اند.

وبا

ارگانیسم های ویبریکره، باکتری های ویبرگول شکل و گرم منفی هستند که باعث ایجاد وبا می گردند، بیماری که در دره Ganges هندوستان و بنگلادش در تمامی تاریخ ثبت شده، اندمیک بوده است. اصولاً، ویبریکره از طریق آب آشامیدنی آلوده منتقل می شود. هر چند، می تواند در غذا حضور داشته باشد

نشانه های بیماری با احتمال کمتری از بهبود آن همراه است.

کولیت میکروسکوپی

کولیت میکروسکوپی، ۲ مورد را دربر می گیرد: کولیت کلاژنی و کولیت لنفوسیتی. هر دوی این بیماری های ایدیوپاتیک، با اسهال مزمن، بدون خون و آبکی بدون کاهش وزن تظاهر می یابند. به طور تیپیک، یافته های مطالعات رادیولوژی و اندوسکوپی، طبیعی هستند. کولیت کلاژنی، که اصولاً در زنان میانسال و مسن روی می دهد، با حضور لایه کلاژن متراکم زیر اپی تلیال، افزایش تعداد لنفوسیت های داخل پوششی، و انفیلتراسیون التهابی مخلوط داخل لامینا پروپریا مشخص می شود. کولیت لنفوسیتی، از نظر بافت شناسی شبیه کولیت کلاژنی می باشد، اما لایه کلاژن زیر اپی تلیال ضخامت طبیعی داشته و افزایش در لنفوسیت های داخل پوششی ممکن است بیشتر باشد، که معمولاً از ۱ لنفوسیت T در ۵ سلول روده ای تجاوز می کند. کولیت لنفوسیتی با بیماری های سلیاک و خودایمنی، شامل تیروئیدیت، آرتریت، و گاستریت اتوایمون یا لنفوسیتیک همراه می باشد.

بیماری پیوند علیه میزبان

بیماری پیوند علیه میزبان، پس از پیوند آلوژنیک سلول بنیادی خونی روی می دهد. در اکثر موارد، روده باریک و کولون درگیرند. اگرچه، بیماری پیوند علیه میزبان، ثانویه به هدف گیری آنتی ژن ها روی سلول های پوششی گیرنده توسط سلول های T دهنده می باشد، انفیلتراسیون لنفوسیتی در لامینا پروپریا، به طور معمول کم می باشد. آپوپتوز اپی تلیال، خصوصاً سلول های کریپت، شایع ترین یافته بافت شناسی می باشد. بیماری پیوند علیه میزبان روده ای، اغلب به صورت یک اسهال آبکی تظاهر می یابد.

خلاصه

اسهال ناشی از سوء جذب

- اسهال را می توان به صورت ترشحاتی، اسموتیک، سوء جذب، و آگزوداتیو توصیف کرد.
- سوء جذب همراه با فیبروز سیستمیک، نتیجه ای از عدم کفایت پانکراس (به طور مثال: آنزیم های هضمی پانکراس ناکافی) و نقص در تجزیه مواد مغذی داخل لومن می باشد.
- بیماری سلیاک، یک انتروپاتی با واسطه ایمنی است که در اثر خوردن غلات حاوی گلوتن برانگیخته می شود. اسهال ناشی از سوء جذب در بیماری سلیاک، به دلیل از

جدول ۴-۱۴. اشکال انتروکولیت های باکتریال

نوع عفونت	جغرافیا	مخزن	انتقال	ایمیدمولوژی	مناطق گوارشی تحت تاثیر	نشانه ها	عوارض
وبا	هند، آفریقا	نرم تن صدف دار، (shellfish)	آب، مدفوعی - دهانی	اسپیروادیک، اندمیک، اپیدمیک	روده باریک	اسهال شدید آبکی	دهیدراتاسیون، اختلالات الکترولیتی
گونه های کمپلوباکتر	کشورهای توسعه یافته	مرغ ها، گوسفند، خوک ها، گاو	ماکیان، شیر، سایر غذاها	اسپیروادیک، کودکان، مسافران	کولون	اسهال آبکی یا خونی	آرتریت، سندرم گیلن باره -
شیگلوز	کشورهای در حال توسعه	انسان ها	مدفوعی - دهانی غذا، آب	کودکان	کولون چپ، ایلتوم	اسهال خونی	آرتریت واکنشی، سندرم همولیتیک - اورمیک
سالمونلوز	جهانی	ماکیان، حیوانات کشاورزی، خزندگان	گوشت، ماکیان، تخم ها، شیر	کودکان، افراد مسن	کولون و روده کوچک	اسهال آبکی یا خونی	سپسیس
تب رودهای (تیفوئید)	هند، مکزیک، فیلیپین	انسان ها	مدفوعی - دهانی، آب	کودکان، بالنین	روده کوچک	اسهال خونی، تب	عفونت مزمن، وضعیت نفاذ، انسداد پاتی، میوکارдит
گونه های پریشیا	اروپای شمالی و مرکزی	خوک ها	گوشت خوک، شیر، آب	مواد گردآمده	ایلتوم، آب اندیس، کولون راست	درد شکمی، تب، اسهال	آنوایمونی، به طور مثال: آرتریت واکنشی
اشرشیا کولی	کشورهای در حال توسعه	نامشخص	غذا، مدفوعی - دهانی	اطفال، نوجوانان، مسافران	روده کوچک	اسهال آبکی شدید	دهیدراتاسیون، اختلالات الکترولیتی
اشرشیا کولی (EHEC)	جهانی	منتشر در همه جا شامل: احشام	گوشت گاو، شیر، محصولات دامداری	اسپیروادیک و اپیدمیک	کولون	اسهال خونی	سندرم همولیتیک - اورمیک
اشرشیا کولی (EIEC)	کشورهای در حال توسعه	نامشخص	پنیر، سایر غذاها، آب	کودکان کم سن	کولون	اسهال خونی	نامشخص

جدول ۴-۱. امکان انتروکولیت‌های باکتریال (ادامه)

نوع عفونت	جغرافیا	مخزن	انتقال	ایندمیولوژی	مناطق گوارشی تحت تأثیر	نشانه‌ها	عوارض
کولیت پسودومونانو (EPEC)	جهانی	نامشخص	نامشخص	کودکان، بزرگسالان، مسافران	کولون	اسهال غیرخونی، بدون تب	به‌طور ناچیزی معین شده است
کولیت پسودومونانو (C) دیفیسیل)	جهانی	انسان‌ها، بیمارستان‌ها	آنتی‌بیوتیک‌ها اجازه ظهور می‌دهند	سرکوب سیستم ایمنی، درمان‌شدگان با آنتی‌بیوتیک	کولون	اسهال آبکی، تب	عود، مگا کولون توکسیک
بیماری ویل	روستایی < شهرنشینی	نامشخص	نامشخص	نادر	روده کوچک	سوء جذب	آرتریت، بیماری CNS
عفونت مایکوپلازما	جهانی	نامشخص	نامشخص	سرکوب سیستم ایمنی	روده کوچک	سوء جذب، اسهال، تب	پنومونی، عفونت در سایر محل‌ها

CNS سیستم عصبی مرکزی؛ GI، دستگاه گوارش

عضلانی، آنوری، شوک، از دست دادن سطح هوشیاری، و مرگ گردد. اکثر موارد مرگ، طی ۲۴ ساعت اول پس از ظهور بیماری روی می دهند. اگرچه میزان مرگ و میر برای وبای شدید، بدون درمان ۵۰٪ تا ۷۰٪ می باشد، جایگزینی مایعات، می تواند بیش از ۹۹٪ از بیماران را نجات دهد.

انتروکولیت ناشی از کمپیلوباکتر

کمپیلوباکتر ژژونی، شایع ترین پاتوژن باکتریال روده ای در کشورهای توسعه یافته است و عامل مهم اسهال مسافران می باشد. اکثر عفونت ها، با خوردن مرغی که به طور مناسبی پخته نشده است، همراه می باشد، اما طغیان هایی از آن می تواند در اثر شیر غیرپاستوریزه یا آب آلوده ایجاد گردد.

پاتوژنز

پاتوژنز عفونت با کمپیلوباکتر، به خوبی تعریف نشده است، اما چهار صفت اصلی ویروالانس آن مشتمل بر تحرک، چسبندگی، تولید توکسین، و تهاجم می باشند. فلاژل اجازه می دهد تا کمپیلوباکتر متحرک باشد. این خاصیت، چسبندگی و کلونیزاسیون را که برای تهاجم مخاطی نیز ضروری است، تسهیل می سازد. سایتوتوکسین هایی که سبب آسیب اپی تلیالی می شوند و انتروتوکسین شبه توکسین وبا نیز توسط بعضی از موارد جدا شده از کمپیلوباکتر ژژونی آزاد می گردد. معمولاً، دیسانتری با تهاجم همراه بوده و تنها با تعداد اندکی از گونه های کمپیلوباکتر روی می دهد. تب روده ای زمانی روی می دهد که باکتری داخل لامینا پروپریا و گره های لنفاوی مزانتریک تکثیر می یابد.

عفونت با کمپیلوباکتر، عمدتاً در بیماران دارای HLA-B27 می تواند سبب آرتریت واکنشی گردد. سایر عوارض خارج روده ای، شامل اریتم ندوزوم و سندرم گیلن - باره - فلجی شل که توسط التهاب اعصاب محیطی القاء شده در اثر خودایمنی ایجاد می شود - به HLA بستگی ندارند. خوشبختانه، سندرم گیلن - باره در ۱/۰٪ یا کمتر در افراد آلوده شده با کمپیلوباکتر ایجاد می شود.

ریخت شناسی

کمپیلوباکتر، شیکلا، سالمونلا، و بسیاری از سایر عفونت های باکتریایی، شامل: یرسینیا و اشریشیا کولی، همگی هیستوپاتولوژی مشابهی را القاء می کنند، که کولیت

و موارد نادری از بیماری مرتبط با غذاهای دریایی را ایجاد کند. تنوع آشکار فصلی در اکثر آب و هواها با توجه به رشد سریع باکتری و بیرو در درجه حرارت های گرم وجود دارد. تنها مخازن حیوانی آن، نرم تن صدف دار و پلانکتون می باشند. سروتیپ های نسبتاً کمی از بیرو کله، بیماریزا هستند، اما سایر گونه های بیرو، نیز می توانند بیماری ایجاد کنند.

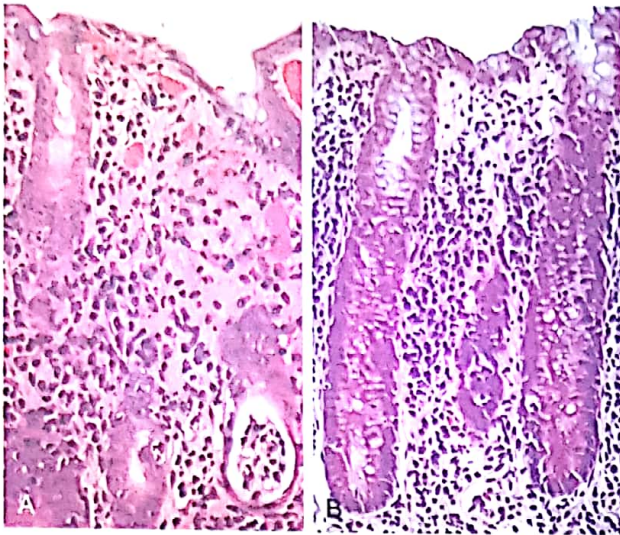
پاتوژنز

علی رغم اسهال شدید، ارگاناسم های بیرو غیرمهاجمند و داخل لومن روده باقی می مانند. پروتئین های فلاژلی که در حرکت و چسبیدن باکتری دخیلند، برای کلونیزاسیون مؤثر باکتری ضروری هستند، و متالوپروتئیناز ترشح شده نیز که فعالیت همگلوتینی دارد، برای جداسازی باکتری و ریزش آن درون مدفوع، مهم می باشد. هر چند که این **انتروتوکسین از قبل تشکیل شده - توکسین کلرا -** است که سبب بیماری می شود. این توکسین، که از ۵ زیرواحد B که اندوسیتوز را هدایت می کنند و یک زیرواحد A فعال تشکیل شده است، به وسیله انتقال رو به عقب به داخل رتیکولوم اندوپلاسمیک حمل می شود. تکه ای از زیرواحد A، از لومن رتیکولوم اندوپلاسمیک به داخل سیتوزول منتقل می گردد، جایی که این زیرواحد با عوامل ریبوزیلاسیون ADP سیتوزولی واکنش متقابل انجام می دهد تا G protein $G\alpha$ را ریبوزیل و فعال سازد. این مسأله آدنیلات سیکلاز را تحریک کرده و نتیجه آن که افزایشی در سیکلیک آدنوزین مونوفسفات (cAMP) داخل سلولی است، تنظیم گر هدایتی عرض غشایی سیستمیک فیروز (CFTR)^(۱) را می گشاید، که این کار سبب آزادسازی یون های کلر به داخل لومن می شود. جذب سدیم و بی کربنات نیز کاهش می یابد. تجمع این یون ها، گرادیان اسموتیکی را سبب می شود که آب را به داخل لومن می کشد، و در نتیجه باعث اسهال ترشحي حجمی می گردد. به طور قابل توجهی، نمونه های بیوپسی مخاطی، تنها تغییرات ریخت شناسی اندکی را نشان می دهند.

تظاهرات بالینی

اکثر افرادی که در معرض این بیماری قرار گرفته اند، بدون علامت بوده یا تنها از اسهالی خفیف رنج می برند. آنهایی که بیماری شدید دارند، شروع ناگهانی اسهال آبکی و استفراغ را پس از دوره کمون ۱ تا ۵ روزه نشان می دهند. میزان تولید مدفوع اسهالی، می تواند به ۱ لیتر در ساعت برسد، که باعث دهیدراتاسیون، افت فشارخون، اختلالات الکترولیتی، کرامپ

1- Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator



شکل ۲۳-۱۴. انتروکولیت باکتریایی. A. عفونت با کمپیلوباکتر ژرونی، کولیتی حاد و خودمحدودشونده را باعث می‌شود. نوتروفیل‌ها داخل پوشش سطحی و پوشش کریپتی دیده می‌شوند و یک آبه کریپتی در قسمت پایینی سمت راست وجود دارد. B. عفونت اشریشیا کولی انترواینویزیو، مشابه سایر کولیت‌های حاد خودمحدودشونده می‌باشد. به حفظ ساختار و فاصله طبیعی کریپت‌ها علی‌رغم وجود نوتروفیل‌های بیشمار داخل پوششی توجه کنید.

اندیمیک است، این بیماری مسؤول تقریباً ۱۰٪ از تمامی موارد بیماری اسهالی کودکان و ۷۵٪ از مرگ و میرهای ناشی از اسهال است.

پاتوژنز

ارگانیسم‌های شیگلا به محیط اسیدی شدید معده مقاومت دارند، که این مسأله توجیه کننده دوز عفونت‌زای پایین آن است. ارگانیسم‌ها در روده توسط سلول‌های اپی‌تلیالی (M (microfold) - که برای نمونه‌برداری و برداشتن آنتی‌ژن‌های لومینال تخصصی شده‌اند - برداشته می‌شوند. پس از تکثیر داخل سلول، باکتری به درون لامینا پروپریا فرار می‌کند. سپس، این باکتری‌ها، سلول‌های پوششی روده باریک و کولون را از طریق غشاهای بازولترال، که گیرنده‌های باکتری را بروز می‌دهند، آلوده می‌سازد. راه دیگر آنکه شیگلای داخل لومن می‌تواند به طور مستقیم اتصالات محکم اپی‌تلیالی را به منظور در معرض تماس قرار دادن گیرنده‌های بازولترال باکتری تعدیل کند. مورد دومی، تا حدی به واسطه پروتئین‌های ویروالانس انجام می‌شود که بعضی از آنها مستقیماً از طریق سیستم ترشحی تیپ III به درون سیتوپلاسم میزبان تزریق می‌گردند. بعضی از سروتیپ‌های شیگلا دیسانتریه، نیز توکسین شیگلا Stx را آزاد می‌سازند،

حاد خودمحدود شونده نامیده می‌شود، و این پاتوژن‌ها را نمی‌توان به طور قابل اعتمادی به وسیله بیوپسی بافتی از هم افتراق داد. بنابراین، اصولاً تشخیص اختصاصی، بر پایه کشت مدفوع می‌باشد. بافت‌شناسی کولیت حاد خودمحدودشونده، شامل: انفیلتراسیون نوتروفیلی شدید در لامینا پروپریا و داخل پوشش می‌باشد (شکل ۲۳-۱۴، A)؛ التهاب کریپتی (cryptitis) (انفیلتراسیون نوتروفیلی کریپت‌ها) و آبه‌های کریپتی (کریپت‌ها به همراه تجمعاتی از نوتروفیل‌های داخل لومن) نیز ممکن است حضور داشته باشند. محفوظ ماندن ساختار کریپت در اکثر موارد کولیت حاد خودمحدودشونده، در افتراق این عفونت‌ها از بیماری التهابی روده کمک‌کننده می‌باشد (شکل ۲۳-۱۴، B).

تظاهرات بالینی

بلعیدن تعداد اندکی در حد ۵۰۰ ارگانیسم از کمپیلوباکتر ژرونی، می‌تواند بیماری را پس از دوره کمونی تا حداکثر ۸ روز ایجاد کند. اسهال آبکی، چه به صورت حاد و چه به صورت شروع پس از علایم پیش‌زمینه شبیه آنفلوانزا، تظاهر اولیه بیماری می‌باشد، و دیسانتری در ۱۵ تا ۵۰٪ از بیماران ایجاد می‌شود. بیماران، ممکن است برای ۱ ماه یا بیشتر پس از بهبود بالینی بیماری، باکتری را دفع کنند. بیماری، خودمحدودشونده است و بنابراین معمولاً درمان آنتی‌بیوتیکی احتیاج نیست. اصولاً، تشخیص بر پایه کشت مدفوع است، زیرا تغییرات بافت‌شناسی برای کولیت ناشی از کمپیلوباکتر اختصاصی نمی‌باشد.

شیگلوز

ارگانیسم‌های شیگلا، باسیل‌های گرم منفی هستند که بی‌هوازی‌های اختیاری، بدون کپسول و غیرمتحرک می‌باشند. اگرچه، انسان‌ها تنها مخزن شناخته شده می‌باشند، شیگلا یکی از شایع‌ترین علل اسهال خونی باقی مانده است. تخمین زده شده است که ۱۶۵ میلیون مورد، هر ساله در کل دنیا روی می‌دهد. شیگلا، از طریق مدفوعی - دهانی یا از طریق بلعیدن غذا و آب آلوده به شدت قابل انتقال می‌باشد. دوز آلوده کننده، کمتر از ۱۰۰ ارگانیسم است و هر گرم از مدفوع در طول فازهای حاد بیماری، حاوی 10^9 ارگانیسم است.

در ایالات متحده و اروپا، کودکان در مراکز مراقبت روزانه، کارگران مهاجر، مسافران به کشورهای در حال توسعه، و ساکنین خانه‌های نگهداری از افراد بیمار و ناتوان بیشترین قشر درگیر می‌باشند. اکثر عفونت‌های مرتبط با شیگلا و مرگ و میرها، در کودکان کمتر از ۵ سال روی می‌دهد؛ در کشورهایی که شیگلا

که این توکسین ساخت پروتئینی یوکاریوتی را مهار کرده و سبب مرگ سلول میزبان می شود.

ریخت شناسی

عفونت های شینگلا، در کولون چپ غالب ترند، اما ایلئوم نیز می تواند درگیر شود که احتمالاً منعکس کننده حضور بیشمار سلول های M در اپی تلیوم پوشاننده پچ های Peyer می باشد. نمای بافت شناسی در مراحل اولیه، به سایر کولیت های حاد خود محدودشونده شبیه است. در موارد شدیدتر، مخاط همورازیک و زخمی است، و ممکن است غشای کاذب وجود داشته باشد. احتمالاً به دلیل گرایش به سوی سلول های M، اولسره های با ظاهر آفتی مشابه آنچه در بیماری کرون وجود دارد، نیز ممکن است روی دهد. احتمال اشتباه شدن با بیماری التهابی روده، خصوصاً اگر تغییراتی در ساختار کریپت ایجاد شود، قابل توجه است. اثبات عفونت با شینگلا، نیازمند کشت مدفوع است.

تظاهرات بالینی

پس از دوره کمون ۱ تا ۷ روز، شینگلا بیماری خود محدودشونده ای را ایجاد می کند که با تقریباً ۶ روز اسهال، تب، و درد شکمی مشخص می شود. اسهال آبکی اولیه در تقریباً ۵۰٪ از بیماران به سمت فاز دیسانتری پیشرفت می کند، و نشانه های جسمانی تا ۱ ماه هم می توانند باقی بمانند. نمای تحت حاد بیماری نیز در تعداد اندکی از بزرگسالان می تواند ایجاد گردد. درمان با آنتی بیوتیک دوره بالینی بیماری را کوتاه کرده و مدت زمانی را که طی آن ارگانیسم ها در مدفوع دفع می شوند، کاهش می دهد، اما داروهای ضد اسهال ممنوع می باشند، زیرا اینها می توانند علایم را از طریق تأخیر در پاکسازی باکتری ها، طولانی سازند.

عوارض عفونت با شینگلا، ناشایع است و شامل آرتریت واکنشی است که سه گانه ای از آرتریت استریل، یورتریت، و کنژنکتیویت می باشد که ترجیحاً مردان HLA-B27 مثبت در سنین بین ۲۰ تا ۴۰ سالگی را درگیر می سازد. سندرم همولیتیک - اورمیک، که به طور تپیک با اشرشیاکولی انتروهمورازیک (EHEC) همراه است، نیز ممکن است پس از عفونت با شینگلایی که توکسین شیکا را ترشح می کند، روی دهد.

اشرشیاکولی

اشرشیاکولی، باسیل های گرم منفی هستند که دستگاه گوارشی سالم را کلونیزه می سازند؛ اکثراً غیرپاتوژن هستند، اما

زیرمجموعه ای از آنها می تواند بیماری انسانی به وجود آورد. موارد آخر، براساس ریخت شناسی، ساز و کار بیماریزایی و رفتار داخل محیط آزمایشگاهی طبقه بندی می شوند (جدول ۴-۱۴). در اینجا، ما ساز و کارهای پاتولوژیک آنها را خلاصه کرده ایم:

- **ارگانیسم های (ETEC) Enterotoxigenic E.coli**، عامل اصلی اسهال مسافران هستند، و به وسیله راه مدفوعی - دهانی گسترش می یابند. اینها، یک توکسین ناپایدار در برابر حرارت (LT)^(۱) که مشابه توکسین وباست و یک توکسین پایدار در برابر حرارت (ST)^(۲) که cGMP داخل سلولی را افزایش می دهد - که آثاری مشابه با افزایش cAMP توسط LT دارد - را ایجاد می کنند.
- **ارگانیسم های (EHEC) Enterohemorrhagic E.coli**، به صورت سروتیپ های O157:H7 و غیر O157:H7 تقسیم بندی می شوند. طغیان های ناشی از اشرشیاکولی O157:H7 در کشورهای توسعه یافته با مصرف گوشت گاو چرخ کرده که به طور کافی پخته نشده، شیر، و سبزیجات مرتبط می باشد. هر دو سروتیپ های O157:H7 و غیر O157:H7، توکسین های شبه شیکا تولید می کنند و می توانند سبب دیسانتری شوند. اینها همچنین می توانند باعث بروز سندرم همولیتیک - اورمیک گردند (فصل ۱۳).
- **ارگانیسم های (EIEC) Enteroinvasive E.coli**، از نظر باکتریولوژی به شینگلا شبیهند اما توکسین تولید نمی کنند. اینها به سلول های اپی تلیوم روده تهاجم کرده و اسهال خونی ایجاد می کنند.
- **ارگانیسم های (EAEC) Enteroaggregative E.coli**، از طریق فیمبریاهای چسبنده به انتروسیت ها متصل می شوند. اگرچه، اینها LT و توکسین های شبه شیکا تولید می کنند، آسیب بافت شناسی آنها ناچیز است.

سالمونلوز

گونه های سالمونلا، که اعضای از خانواده انتروباکتریاسه از باسیل های گرم منفی هستند، به سالمونلا تیفی - عامل ایجادکننده تب تیفوئید (در قسمت بعدی بحث می گردد) و گونه های سالمونلای غیرتیفی که سبب گاستروانتریت می شوند، تقسیم می گردند. عفونت با سالمونلای غیرتیفی، معمولاً به علت *salmonella enteritidis* است و بیش از ۱ میلیون مورد هر ساله در ایالات متحده روی می دهد، که نتیجه آن ۲۰۰۰ مرگ و میر است؛ شیوع آن در بسیاری از کشورها از این هم حتی بیشتر است. عفونت، در کودکان کم سن و افراد

1- heat labile toxin (LT)

2- heat stable toxin (ST)

تب‌های بالای ثابت و تندرست شکمی دنبال می‌شود که می‌تواند آپاندیسیت را تقلید کند. *Rose spots*، ضایعات ماکولوپاپولر کوچک اریتماتو، بر روی قفسه سینه و شکم دیده می‌شوند. انتشار سیستمیک می‌تواند باعث عوارض خارج روده‌ای شامل انسفالوپاتی، مننژیت، تشنج، اندوکاردیت، میوکاردیت، پنومونی، و کله‌سیستیت گردد. بیماران که دچار بیماری سلول داسی هستند، خصوصاً به استئومیلیت سالمونلایی مستعدند.

همانند سالمونلا اینترتیدیس، سالمونلا تیفی و سالمونلا پاراتیفی به وسیله سلول‌های M برداشته می‌شوند و سپس به وسیله سلول‌های مونونوکلر در بافت لنفاوی زیرین فرو برده می‌شوند. بنابراین، عفونت باعث بزرگی پچ‌های پیر در ایلئوم انتهایی به صورت برجستگی‌هایی با سطح صاف تا قطر ۸ سانتی‌متر می‌شود. ریزش مخاطی، زخم‌های بیضی شکلی را به وجود می‌آورند که در جهت محور طولی ایلئوم قرار می‌گیرند. به هر حال، برخلاف سالمونلا اینترتیدیس، سالمونلا تیفی و سالمونلا پاراتیفی می‌توانند از طریق عروق خونی و لنفاوی انتشار یابند. این مسأله، باعث هایپرپلازی و واکنشی غدد لنفاوی درناژکننده، که در آنها فاگوسیت‌های حاوی باکتری‌ها تجمع دارند، می‌گردد. به علاوه، طحال بزرگ و نرم شده و دارای پولپ قرمز کم رنگ، نشانه‌های فولیکولی محو شده، و هایپرپلازی فاگوسیتی برجسته می‌گردد. کانون‌های کوچکی از نکروز پارانشیمی که به صورت تصادفی پخش شده‌اند به همراه تجمعات ماکروفاژی، که ندول‌های تیفوئید نامیده می‌شود، در کبد، مغز استخوان، و غدد لنفاوی نیز حضور دارند.

کولیت با غشای کاذب^(۱)

کولیت با غشای کاذب - که معمولاً توسط کلستریدیوم دیفیسیل ایجاد می‌شود - به عنوان کولیت مرتبط با آنتی‌بیوتیک یا اسهال مرتبط با آنتی‌بیوتیک نیز شناخته می‌شود. نامگذاری‌های اخیر، به اسهالی اطلاق می‌شود که در طول یا پس از دوره‌ای از درمان آنتی‌بیوتیکی ایجاد گردد و می‌تواند به علت کلستریدیوم دیفیسیل و همچنین سالمونلا، کلستریدیوم پرفرنجنس تیپ A، یا استافیلوکوک اورئوس باشد. هر چند، دو ارگانیزم آخری، انتروتوکسین تولید می‌کنند و عوامل شایع مسمومیت غذایی هستند. اینها، غشاء کاذب به وجود نمی‌آورند. از هم گسیختگی میکروبیوتای طبیعی کولون توسط آنتی‌بیوتیک‌ها به C. دیفیسیل اجازه رشد بیش از حد را می‌دهد. توکسین‌هایی که توسط C. دیفیسیل آزاد می‌گردند سبب ریبوزیلاسیون GTPase‌های کوچک - مانند Rho - می‌گردند و باعث شکستن

مسن شایع‌تر است، و اوج شیوع آن در تابستان و پاییز است. انتقال معمولاً از طریق غذای آلوده، خصوصاً گوشت خام یا کم پخته، ماکیان، تخم مرغ، و شیر می‌باشد.

پاتوژنز

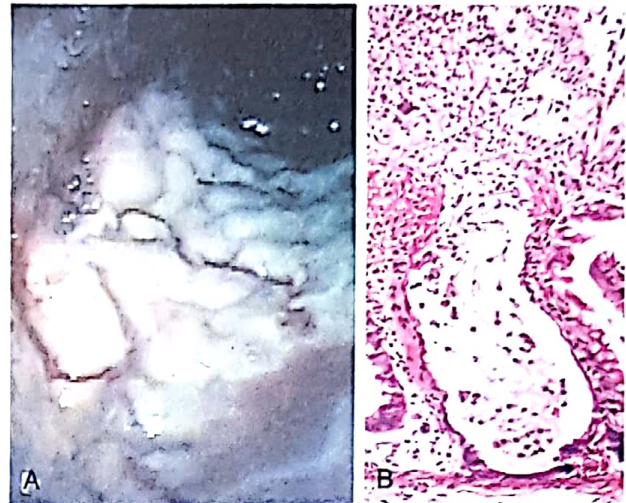
تعداد بسیار اندکی از ارگانیزم‌های زنده سالمونلا برای ایجاد عفونت لازمند، و در فقدان اسید معده، مانند افرادی که گاستریت آتروفیک دارند یا آنهایی که تحت درمان سرکوبگر اسید معده قرار دارند، حتی همین میزان تلقیحی مورد نیاز هم کاهش می‌یابد. سالمونلاهایی که دارای ژن‌های ویروالانسی که سیستم ترشحی تیپ III را کدگذاری می‌کنند، هستند توانایی انتقال پروتئین‌های باکتری به درون سلول‌های M و انتروسیت‌ها را دارند. پروتئین‌های منتقل شده، Rho GTPases سلول میزبان را فعال می‌سازند، بنابراین بازآرایی اکتین و برداشت باکتری‌ها به درون فاگوزوم‌ها - جایی که باکتری‌ها می‌توانند در آن رشد کنند - را تحریک می‌کنند. همچنین سالمونلا، مولکولی را ترشح می‌کند که آزادسازی یک ایکوزانوئید جاذب شیمیایی را از سلول‌های پوششی القاء می‌کند، که این کار سبب جذب نوتروفیل‌ها به درون لومن و آسیب مخاطی می‌گردد. کشت‌های مدفوع، برای تشخیص ضروری هستند.

تب تیفوئید

تب تیفوئید، که همچنین به عنوان تب روده‌ای منسوب می‌باشد، به وسیله سالمونلا تیفی و سالمونلا پاراتیفی ایجاد می‌گردد. این بیماری هر ساله تا مرز ۳۰ میلیون نفر را در کل دنیا درگیر می‌سازد. عفونت با سالمونلا تیفی در مناطق اندمیک، شایع‌تر می‌باشد، جایی که کودکان و نوجوانان بیشتر از همه تحت تأثیرند. برعکس، ک. پاراتیفی در مسافران و آنهایی که در کشورهای پیشرفته زندگی می‌کنند، غالب است. انسان‌ها، تنها مخزن برای ک. تیفی و ک. پاراتیفی می‌باشند و انتقال از طریق فرد به فرد یا از طریق غذا یا آب آلوده صورت می‌گیرد. کلونیزاسیون در کیسه صفرا، با سنگ‌های صفراوی و وضعیت ناقل مزمن همراه است. عفونت حاد با بی‌اشتهایی، درد شکمی، نفخ، تهوع، استفراغ، و اسهال خونی همراه است که به دنبال آن یک فاز کوتاه بدون علامت ایجاد شده و سپس باکتری‌ها و تب با علایمی شبه آنفلوانزا به وجود می‌آیند. در طول این فاز است که شناسایی ارگانیزم‌ها به وسیله کشت خون ممکن است منجر به درمان آنتی‌بیوتیکی شده و از پیشروی بیشتر بیماری جلوگیری کند. بدون چنین درمانی، این فاز تب‌دار بیماری با وجود ۲ هفته

1- Pseudomembranous colitis

دیفیسیل، با علایم تب، لکوسایتوز، درد شکمی، کرامپ، هایپوآلبومینمی، اسهال آبکی، و دهیدراتاسیون تظاهر می کنند. لکوسیت های داخل مدفوع و خون مخفی ممکن است وجود داشته باشد، اما اسهال آشکار خونی نادر است. تشخیص کولیت مرتبط با C. دیفیسیل، معمولاً بیشتر به وسیله شناسایی توکسین C. دیفیسیل، به نسبت کشت، انجام می شود، و با یافته های هیستوپاتولوژیک مشخصه ای حمایت می شود. عموماً، رژیم های حاوی مترونیدازول یا وانکومایسین، درمان های مؤثری هستند، اما گونه های C. دیفیسیل مقاوم به آنتی بیوتیک و با ویروالانس بالا به طور فزاینده ای شایعند، و عفونت می تواند در بیماران در معرض خطر عود کند.



نوروویروس (Norovirus)

نوروویروس که قبلاً به عنوان ویروس شبه نورواک (Norwalk) شناخته می شد یک عامل شایع برای گاستروانتریت عفونی غیرباکتریال است. نوروویروس، مسبب تقریباً نیمی از تمامی طغیان های گاستروانتریت در کل دنیاست و عامل شایعی برای گاستروانتریت اسپورادیک در کشورهای توسعه یافته است. طغیان های محلی، معمولاً به آب یا غذای آلوده ربط دارند، اما عامل اکثر موارد اسپورادیک، انتقال فرد به فرد است. عفونت ها، به سادگی در بین مدارس، بیمارستان ها، و خانه های نگهداری از سالمندان، و اخیراً در کشتی های تفریحی منتشر می گردند. پس از یک دوره کمون کوتاه، در افراد درگیر تهوع، استفراغ، اسهال آبکی، و درد شکمی ایجاد می شود. مورفولوژی در بیوپسی غیراختصاصی است. بیماری، خودمحدودشونده است.

روتاویروس

روتاویروس دارای کپسول، سالانه ۱۴۰ میلیون انسان را آلوده می سازد و باعث ۱ میلیون مرگ می گردد، که این مسأله روتاویروس را به شایع ترین علت اسهال شدید دوران کودکی و مرگ های مرتبط با اسهال در کل دنیا تبدیل می سازد. کودکان بین ۶ تا ۲۴ ماه، بیشترین آسیب پذیری را دارند. محافظت در ۶ ماه اول عمر، احتمالاً به علت حضور آنتی بادی های ضد روتاویروس در شیر مادر است، در حالی که محافظت پس از ۲ سالگی به علت ایمنی ایجاد شده پس از اولین عفونت می باشد. طغیان ها در بیمارستان ها و مراکز نگهداری روزانه، شایع است، و عفونت به راحتی منتشر می گردد؛ حداقل مقدار عفونت زا به طور تخمینی، تنها ۱۰ ذره ویروسی است. به طور انتخابی، روتاویروس ها انتروسیت های بالغ (جاذب) را در روده باریک آلوده می سازند و از بین

شکل ۲۴-۱۴. کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل. A. کولون با غشاهای کاذب خرمایی رنگ حاوی نوتروفیل ها، سلول های پوششی مرده، و بقایای التهابی پوشیده شده است (نمای اندوسکوپی). B. الگوی تبیک جاری شدن نوتروفیل ها از یک کریپت که فوران یک آتشفشان را یادآوری می کند.

اسکلت سلولی پوششی، از دست رفتن اتصالات محکم سدهای دفاعی، آزادسازی سایتوکین، و آپوپتوز می شود.

ریخت شناسی

کولیت مرتبط با C. دیفیسیل تمام عیار، با تشکیل غشاء کاذب همراه است (شکل ۲۴-۱۴، A)، که شامل لایه ای چسبنده از سلول های التهابی و بقایا در مناطقی از کولون دارای آسیب مخاطی است. پوشش سطحی، برهنه است، و لامینا پروپریای سطحی حاوی انفیلتراسیون نوتروفیلی متراکم و گاه ترومبوزهای فیبرینی درون مویرگ ها می باشد. کریپت های آسیب دیده به وسیله آگزودای موکوسی - چرکی متورم می گردند، که به شکلی یادآوری کننده یک آتشفشان، فوران می کنند (شکل ۲۴-۱۴).

تظاهرات بالینی

عوامل خطر برای کولیت مرتبط با C. دیفیسیل علاوه بر تماس با آنتی بیوتیک ها شامل سن بالا، بستری شدن در بیمارستان، و سرکوب سیستم ایمنی می باشند. این ارگانیزم خصوصاً در بیمارستان ها شایع است؛ به میزان ۲۰٪ از بزرگسالان بستری شده در بیمارستان، با C. دیفیسیل کلونیزه می شوند (میزان آن ۱۰ برابر بیشتر از جمعیت عادی است)، اما اکثر بیماران کلونیزه شده، عاری از بیماری هستند. افراد دچار کولیت مرتبط با C.

نفوذ می‌کنند و سیکل خصمانه‌ای که به آن autoinfection اطلاق می‌شود را به وجود آورند. از این رو، عفونت با استرونیلوئیدس می‌تواند برای تمامی عمر باقی بماند، و در افراد دچار سرکوب ایمنی می‌تواند عفونت‌های سختی را به وجود آورد.

● نکاتر آمریکانوس و آنکیلوستوما دئودناله^(۳). این کرم‌های قلابدار، ۱ بیلیون انسان را در کل دنیا آلوده می‌سازند و ناتوانی قابل توجهی به وجود می‌آورند. عفونت با نفوذ لارو از طریق پوست آغاز می‌شود. پس از تکامل بیشتر در ریه‌ها، لاروها تا تراشه مهاجرت می‌کنند و بلعیده می‌شوند. زمانی که در دئودنوم قرار می‌گیرند، بالغ می‌شوند و کرم‌های بالغ به مخاط می‌چسبند، خون را می‌مکنند، و تکثیر می‌یابند. کرم‌های قلابدار، علت عمده آنمی فقر آهن در کشورهای در حال توسعه‌اند.

● ژیاودیلا مبلیا. این تک‌یاخته تاژک‌دار - که همچنین به آن ژیاودیادئودنالیس^(۴) یا ژیاودیلا ایتستینالیس^(۵) هم اطلاق می‌شود، مسؤول شایع‌ترین عفونت انگلی بیماری‌زا در انسان‌هاست و به وسیله آب یا غذای آلوده به مدفوع منتشر می‌گردد. عفونت، ممکن است پس از بلع تعداد اندکی به مقدار ۱۰ کیست ایجاد گردد. به این علت که کیست‌ها به کلرین مقاومند، ارگانیسم‌های ژیاودیلا در مناطقی که ذخایر آب عمومی و روستایی آنها فاقد فیلتر است، اندمیک می‌باشد. در محیط اسیدی معده، خروج از کیست روی می‌دهد و تروفوزوئیت‌ها آزاد می‌شوند. IgA ترشحی و پاسخ‌های IL-6 مخاطی برای پاکسازی عفونت‌های ژیاودیایی مهمند، و افراد دچار سرکوب ایمنی، افراد دچار آگامگلوبولینمی، یا افراد دچار سوءتغذیه اغلب دچار بیماری شدید می‌شوند. ژیاودیلا از پاکسازی ایمنی از طریق تغییر و تبدیل مداوم آنتی‌ژن سطحی اصلی خود - پروتئین سطحی متغیر - می‌گریزد و می‌تواند در حالی که نشانه‌های متناوب ایجاد می‌کند برای ماه‌ها یا سال‌ها پایدار بماند. عفونت با ژیاودیلا، بیان آنزیم‌های حاشیه برسی، شامل لاکتاز را می‌کاهد، و باعث آسیب میکروویلوس و آپوئوز سلول‌های پوششی روده کوچک می‌شود. تروفوزوئیت‌های ژیاودیلا، غیرمهاجمند و در نمونه‌های بیوپسی دئودنوم از طریق شکل گلابی مانند ویژه خود شناسایی می‌شوند. به لحاظ بالینی، ژیاودیلا با اسهال حاد یا مزمن مشخص می‌گردد و می‌تواند سبب سوءجذب گردد.

می‌برند، و سطح پرزها به وسیله سلول‌های ترشحی نابالغ مجدداً پر می‌شوند. این تغییر در ظرفیت عملکردی، منجر به از دست رفتن عملکرد جذبی و ترشح خالص آب و الکترولیت‌ها می‌شود که با یک اسهال اسموتیک ناشی از مواد مغذی که به طور کامل جذب نشده‌اند، ترکیب می‌شود. مشابه نوروویروس، روتاویروس نیز پس از یک دوره کمون کوتاه، عفونتی آشکار از نظر بالینی به وجود می‌آورد که خود را با استفراغ و اسهال آبکی برای روزهای متعددی نشان می‌دهد. در حال حاضر واکسن‌ها در دسترس می‌باشند، و استفاده از آنها شروع به تغییر دادن اپیدمیولوژی عفونت با روتاویروس کرده است. به دلایلی ناشناخته، واکسن‌های خوراکی روتاویروس در کشورهای در حال توسعه، جایی که بیشترین نیاز به آنها وجود دارد، کمتر مؤثرند.

بیماری انگلی

اگرچه، ویروس‌ها و باکتری‌ها، پاتوژن‌های روده‌ای غالب در ایالات متحده هستند، بیماری انگلی و عفونت‌های تک‌یاخته‌ای، بیش از نیمی از جمعیت جهان را به صورت مزمن یا عودکننده تحت تأثیر قرار می‌دهند. روده کوچک، می‌تواند تا ۲۰ گونه انگلی را پناه دهد که شامل نماتودها، مانند کرم‌های گرد آسکاریس و استرونیلوئیدس؛ کرم‌های قلابدار و کرمک؛ سستودها، شامل: کرم‌های پهن و کرم‌های نواری؛ ترماتودها، یا flukes، و تک‌یاخته‌ها می‌باشند.

● آسکاریس لومبریکوئیدس^(۱). این نماتود، بیش از ۱ بیلیون انسان را در دنیا در نتیجه آلودگی مدفوعی - دهانی انسانی آلوده می‌سازد. تخم‌های خورده شده، در روده باز می‌شوند و لاروها به مخاط روده نفوذ می‌کنند. از اینجا، لاروها از طریق گردش اسپلنکنیک به کبد مهاجرت می‌کنند، و در آنجا آبسه‌های کبدی را ایجاد می‌کنند، و سپس از جریان خون سیستمیک به ریه می‌روند، جایی که می‌توانند باعث پنومونیت آسکاریسی شوند. در این مورد اخیر، لاروها که به سمت بالا به سوی تراشه مهاجرت کرده‌اند، بلعیده می‌شوند، و دوباره به روده وارد می‌شوند تا به کرم‌های بالغ رشد کنند.

● استرونیلوئیدس^(۲). لارو استرونیلوئیدس، در خاک زمین آلوده به مدفوع زندگی می‌کند و می‌تواند در پوست غیرآسیب دیده نفوذ کند. آنها از طریق ریه‌ها مهاجرت می‌کنند تا به تراشه برسند و در آنجا بلعیده می‌شوند و سپس در روده‌ها به کرم‌های بالغ تبدیل می‌گردند. برخلاف سایر کرم‌های روده‌ای، که به مرحله اووم یا لاروی بیرون از بدن انسان نیاز دارند، تخم‌های استرونیلوئیدس می‌توانند داخل روده باز شوند و لاروهایی را آزاد سازند که به مخاط

1- Ascaris lumbricoides

2- Strongyloides

3- Necator americanus and Ancylostoma duodenale

4- Giardia duodenalis

5- Giardia intestinalis

پاتوزنز

دیورتیکول کولون، تحت شرایط افزایش فشار داخل مجرای کولون سیگموئید تمایل به ایجاد دارد. این مسأله با ساختمان منحصر به فرد موسکولاریس پروپریای کولون تسهیل می گردد، جایی که اعصاب، وازا رکتای شریانی و غلاف های بافت همبند آنها به پوشش عضلانی حلقوی داخلی نفوذ کرده و باعث ایجاد عدم پیوستگی در دیواره عضلانی می شوند. در سایر بخش های روده، این فواصل به وسیله لایه طولی خارجی موسکولاریس پروپریا تقویت می شوند، اما در کولون، این لایه عضلانی ناپیوسته و در ۳ باند به نام تنیا کولی^(۱) جمع شده است. فشارهای بالای داخل مجرا، ممکن است توسط انقباضات پرستالتیسم تشدید یافته تولید شوند، و سگمان هایی از روده به طور جداگانه دچار انقباض می شوند. این مسأله ممکن است به وسیله رژیم های غذایی کم فیبر، که حجم مدفوع را کاهش می دهند، تشدید یا بدتر شود.

ریخت شناسی

از نظر آناتومیک، دیورتیکول های کولون بیرون زدگی های کوچک و شبیه فلاسک، می باشند، که معمولاً ۰/۵ تا ۱ سانتی متر قطر دارند، و با انتشاری منظم در بین تنیا کولی روی می دهند (شکل ۲۵-۱۴، A). بیشترین شیوع آنها در کولون سیگموئید است، اما سایر مناطق کولون هم در موارد شدید درگیر می شوند. به دلیل اینکه دیورتیکول ها قابلیت فشرده شدن دارند، به سهولت از محتویات مدفوع تخلیه می شوند، و اغلب با زواید اپی پلوئیک^(۲) حاوی چربی در سطح کولون احاطه شده اند، در معاینه غیرجراحی ممکن است مورد غفلت قرار گیرند. دیورتیکول های کولون دارای دیواره ای نازک متشکل از مخاط صاف یا آتروفیک، زیرمخاطی فشرده و موسکولاریس پروپریای نازک می باشند. اغلب، این جزء اخیر کاملاً غایب است (شکل ۳۰-۱۴، B و C). هایپرتروفی لایه حلقوی موسکولاریس پروپریا در قسمت درگیر روده، شایع است. انسداد دیورتیکول، منجر به تغییرات التهابی و ایجاد دیورتیکولیت و پری دیورتیکولیت می شود. از آنجایی که دیورتیکول، تنها به وسیله عضله مخاطی لایه نازکی از بافت چربی ساب سروزی محافظت می شود، التهاب و افزایش فشار داخل دیورتیکول مسدود می تواند سبب پرفوراسیون شود. با یا بدون پرفوراسیون،

خلاصه

انتروکولیت عفونی

- ویربوکله، توکسینی از قبل تشکیل شده را ترشح می کند که باعث ترشح حجیم کلراید می گردد. متعاقب آن آب، به دنبال گرادیان اسموتیک حاصله خارج می شود، که نتیجه آن اسهالی ترشحاتی است.
- کمپیلوباکتر ژرونی، شایع ترین پاتوزن باکتریال روده ای در کشورهای توسعه یافته است و همچنین باعث اسهال مسافران می شود. اکثر موارد جدا شده، غیر مهاجمند. گونه های سالمونلا و شیکلا، مهاجمند و با اسهال خونی اگزودایی همراهند (دیسانتري). عفونت با سالمونلا، علتی شایع برای مسمومیت غذایی است. سالمونلاتیفی، می تواند بیماری سیستمیک ایجاد کند (تب تیفوئید).
- کولیت با غشاء کاذب، اغلب در نتیجه درمان آنتی بیوتیکی که میکروبیوتای طبیعی را درهم می شکند، و اجازه می دهد تا C. دیفیسیل کلونیزه شود و رشد کند، به وجود می آید. ارگانیسم، توکسین هایی را آزاد می سازد که عملکرد اپی تلیال را درهم می شکند. پاسخ التهابی همراه شامل فوران ویژه شبیه آتشفشانی نوتروفیل ها از کریپت های کولون می باشد، که گسترش می یابد تا غشاهای کاذب موکوسی-چرکی را تشکیل دهد.
- روتاویروس، شایع ترین علت اسهال شدید دوران کودکی و مرگ و میر ناشی از اسهال در کل دنیا است. اسهال، ثانویه به از دست رفتن انتروسیست های بالغ است، که نتیجه آن سوء جذب و همچنین ترشح می باشد.
- عفونت های ناشی از انگل ها و تک یاخته ها، بیش از نیمی از جمعیت جهان را به صورت مزمن یا عودکننده درگیر می سازد.

بیماری التهابی روده

دیورتیکولیت سیگموئید

در کل، بیماری دیورتیکولی به بیرون زدگی های اکتسابی دیورتیکول مانند کاذب مخاط و زیرمخاط کولون اطلاق می شود. این دیورتیکول های کولونی در افراد جوانتر از ۳۰ سال نادر می باشد، اما شیوع آن در جمعیت های بزرگسال غربی بالای ۶۰ سال به ۵۰٪ می رسد. معمولاً دیورتیکول ها، متعددند، و به این شرایط، دیورتیکولوزیس اطلاق می شود. این بیماری در ژاپن و کشورهای غیر صنعتی شیوع بسیار کمتری دارد، که احتمالاً به علت تفاوت های رژیم غذایی است.

1- Taeniae coli

2- epiplioic appendices

خلاصه

دیورتیکولیت سیگموئید

• بیماری دیورتیکولی کولون سیگموئید، در جمعیت‌های غربی بالای ۶۰ سال شایع است. عوامل اتیولوژیک دخیل، شامل: رژیم غذایی کم فیبر، اسپاسم کولون، و آناتومی منحصر به فرد کولون است. التهاب دیورتیکول، دیورتیکولیت، تعداد اندکی از افراد دچار دیورتیکولوز را درگیر می‌سازد، اما در شدیدترین شکل خود می‌تواند پرفوراسیون ایجاد کند.

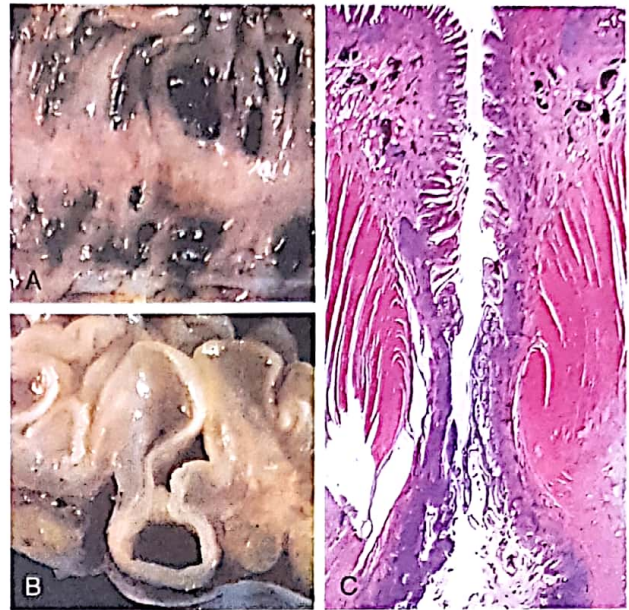
بیماری التهابی روده

(Inflammatory Bowel Disease)

بیماری التهابی روده (IBD)، وضعیتی مزمن است که از فعال شدن نامتناسب ایمنی مخاطی نشأت می‌گیرد. IBD، دو مقوله اصلی را شامل می‌شود، بیماری کرون و کولیت اولسراتیو. افتراق بین کولیت اولسراتیو و بیماری کرون، عمدتاً بر پایه توزیع مناطق درگیر و نمای ریخت‌شناسی بیماری در این مناطق استوار است (شکل ۲۶-۱۴؛ جدول ۵-۱۴). کولیت اولسراتیو به کولون و رکتوم محدود می‌باشد و تنها به مخاط و زیرمخاط گسترش می‌یابد. برعکس، بیماری کرون، که به آن انتریت ناحیه‌ای (regional enteritis) هم اطلاق می‌گردد (به علت درگیری مکرر ایلئوم)، ممکن است هر ناحیه‌ای از دستگاه گوارش را درگیر کند و اغلب تمام‌جداری است.

اپیدمیولوژی

هم بیماری کرون و هم کولیت اولسراتیو، در زنان شایع‌ترند و اغلب طی بلوغ یا در بالغین جوان روی می‌دهند. در جوامع صنعتی غربی، IBD در میان سفیدپوستان شایع‌تر است، در ایالات متحده، ۳ تا ۵ برابر بیشتر در بین یهودی‌های اروپایی شرقی (اشکنازی^(۱)) روی می‌دهد. حداقل بخشی از این ارجحیت به علت عوامل ژنتیکی است که بعداً تحت عنوان "پاتوژن" بحث می‌گردد. توزیع جغرافیایی IBD، بسیار متنوع می‌باشد، اما در آمریکای شمالی، اروپای شمالی، و استرالیا بیشترین شیوع را دارد. شیوع جهانی IBD در حال افزایش است و در مناطقی در حال شایع‌تر شدن است که به صورت تاریخی شیوع پایین بوده است. فرضیه بهداشت، پیشنهاد می‌کند که این تغییرات در شیوع بیماری به بهبود شرایط ذخیره غذا و



شکل ۲۵-۱۴. بیماری دیورتیکولی سیگموئید. A. دیورتیکول‌های پر شده از مدفوع، به طور منظمی قرار گرفته‌اند. B. برش مقطعی بیرون‌زدگی مخاط زیر موسکولاریس پروپریا را نشان می‌دهد. C. فوتومیکروگراف با بزرگ‌نمایی پایین از دیورتیکول سیگموئید، بیرون‌زدگی مخاط و زیرمخاط را از میان موسکولاریس پروپریا نشان می‌دهد.

دیورتیکولیت راجعه می‌تواند باعث کولیت سگمنتال، افزایش ضخامت فیبروزی دیوار کولون و اطراف آن، یا تشکیل تنگی شود. پرفوراسیون، می‌تواند باعث تشکیل آبسه‌های اطراف کولون، ایجاد مجاری سینوسی، و گاهی، پریتونیت گردد.

تظاهرات بالینی

اکثر افراد دچار بیماری دیورتیکولی، در طول عمرشان بدون علامت باقی می‌مانند. در حدود ۲۰٪ از بیماران درگیر، شکایاتی چون کرامپ‌های متناوب، ناراحتی مداوم در قسمت تحتانی شکم، یبوست، و اسهال ایجاد می‌شود. مطالعات طولی نشان داده‌اند که در حالی که دیورتیکول‌ها در مراحل اولیه ایجادشان می‌توانند پسرفت کنند، با گذشت زمان اغلب زیاده‌تر و بزرگ‌تر می‌شوند. این مسأله که آیا رژیم پر از فیبر از چنین پیشروی جلوگیری می‌کند یا محافظتی بر علیه بروز دیورتیکولیت ایجاد می‌کند، نامشخص است. حتی پس از بروز دیورتیکولیت، در اکثر اوقات به طور خودبخود یا پس از درمان آنتی‌بیوتیکی برطرف می‌گردند، و تعداد نسبتاً کمی از بیماران به دخالت جراحی نیاز دارند.

جدول ۵-۱۴. مشخصاتی که بیماری کرون را از کولیت اولسراتیو افتراق

می‌دهد

مشخصه	بیماری کرون	کولیت اولسراتیو
ماکروسکوپی		
ناحیه درگیر در روده	ایلئوم ± کولون	فقط کولون
درگیری رکتوم	گاهاً	همیشه
توزیع	وجود ضایعات پُرشی (skip lesions)	منتشر
تنگی	بله	نادر
نمای دیواره روده	ضخیم	نازک
التهاب	ترانس‌مورال	محدود به مخاط و زیرمخاط
پسودوپولپ	متوسط	واضح
اولسرها	عمیق، مانند چاقو	سطحی، پایه وسیع و پهن
واکنش لنفوئیدی	واضح	متوسط
فیبروز	واضح	خفیف یا هیچ
سروزیت	واضح	نه
گرانولوم	بله (تقریباً ۳۵٪)	نه
فیستول / سینوس	بله	نه
بالینی		
فیستول اطراف آنوس	بله (در بیماری کولون)	نه
سوءجذب چربی / ویتامین	بله	نه
پتانسیل بدخیمی	در درگیری کولون	بله
عود پس از جراحی	شایع	نه
مگا کولون توکسیک	نه	بله

توجه: تمامی مشخصات ممکن است در یک مورد منفرد وجود نداشته باشند.

CROHN DISEASE

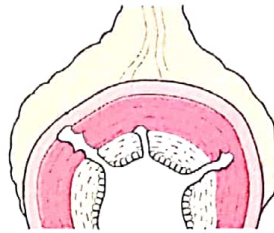
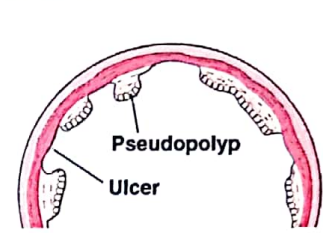


Skip lesions

ULCERATIVE COLITIS



Continuous colonic involvement, beginning in rectum

Transmural inflammation
Ulcerations
FissuresPseudopolyp
Ulcer

شکل ۲۶-۱۴. توزیع ضایعات در بیماری التهابی روده. افتراق بیماری کرون از کولیت اولسراتیو، به طور اولیه بر پایه مورفولوژی است.

کاهش آلودگی غذایی ربط دارد. مخصوصاً، این فرضیه پیشنهاد می‌کند که کاهش فرکانس عفونت‌های روده‌ای به علت بهبود بهداشت باعث پیشرفت ناکافی فرآیندهای تنظیم‌گری شده است که پاسخ‌های ایمنی مخاطی را در اوایل عمر محدود می‌سازند. در نتیجه، برخورد افراد مستعد با میکروب‌هایی که به طور طبیعی بی‌ضررند در سالیان دیگر عمر، پاسخ‌های ایمنی نامناسبی را برمی‌انگیزند که ممکن است به علت فقدان عملکرد سد دفاعی پوششی روده، خودنگهدارنده^(۱) باشند. گرچه جزئیات زیادی مشخص نشده‌اند، بعضی داده‌ها، شامل آنهایی که از مدل‌های حیوانی و مشاهده انسان‌ها وجود دارد - که مرحله‌ای از گاستروانتریت حاد عفونی، خطر ایجاد IBD را افزایش می‌دهد - با فرضیه بهداشت سازگار می‌باشند.

پاتوژنز

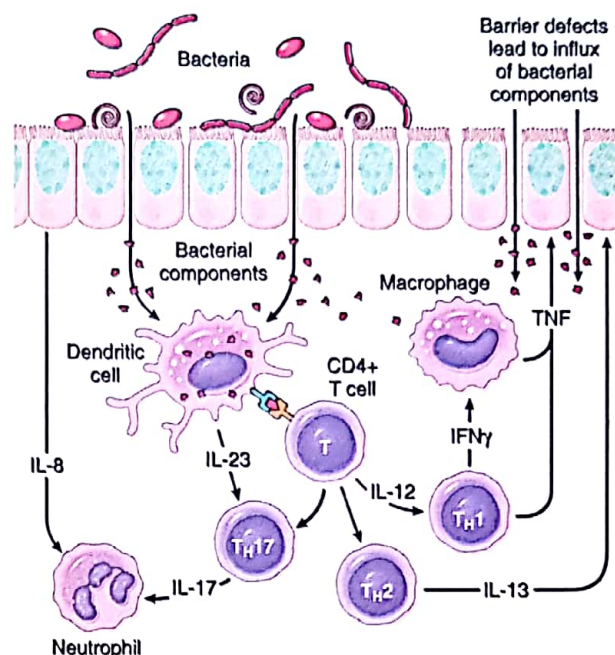
علت (علل) IBD، نامعین باقی مانده است. هر چند، اکثر محققان بر این باورند که IBD نتیجه‌ای از ترکیب واکنش‌های متقابل مخدوش میزبان با میکروبیوتای روده، عملکرد مختل پوشش روده، و پاسخ‌های ایمنی مخاطی ناپجا می‌باشد. این نما، توسط مطالعات اپیدمیولوژیک، ژنتیک، و بالینی و همچنین داده‌هایی از مدل‌های IBD در آزمایشگاه حمایت می‌گردد (شکل ۲۷-۱۴).

- ژنتیک. خطر بیماری، وقتی که عضوی درگیر در خانواده وجود دارد افزایش می‌یابد، و در بیماری کرون، میزان همراهی برای دوقلوهای مونوزیگوت تقریباً ۵۰٪ است. برعکس، همراهی دوقلوهای مونوزیگوت برای کولیت اولسراتیو تنها ۱۶٪ است، که پیشنهاد کننده این مسأله

ژن‌های مرتبط با IBD استفاده شده است. تعداد ژن‌هایی که به وسیله GWAS شناسایی شده‌اند، به سرعت در حال افزایشند (هم اکنون بیش از ۳۰ تا هستند)، اما همراه با NOD2، دو ژن مرتبط با بیماری کرون که توجه خاصی را به خود جلب کرده‌اند، ATG16L1^(۴)، بخشی از مسیر اتوفاگوزوم که برای پاسخ‌های سلول میزبان به باکتری‌های داخل سلولی حیاتی است، و IRGM^(۵) که آن هم در اتوفاژی و پاکسازی باکتری‌های داخل سلولی دخیل است. NOD2، ATG16L1، و IRGM در انواع متعددی از سلول‌ها بیان می‌شوند و نقش دقیقشان در پاتوژن بیماری کرون هنوز باید معین گردد. هر چند، همانند NOD2، ATG16L1 و IRGM به شناسایی پاسخ به پاتوژن‌های داخل سلولی ربط دارند و از این فرضیه که واکنش‌های ایمنی نامناسب به باکتری‌های لومنی در پاتوژن IBD مهم می‌باشد، حمایت می‌کنند. هیچ کدام از این ژن‌ها با کولیت اولسراتیو مرتبط نیستند.

● **پاسخ‌های ایمنی مخاطی.** هر چند ساز و کارهایی که به وسیله آنها ایمنی مخاطی در پاتوژن کولیت اولسراتیو و بیماری کرون دخالت دارد، همچنان در حال رمزگشایی می‌باشند، عوامل سرکوبگر و تعدیل‌گر ایمنی، تکیه‌گاه اصلی درمان IBD باقی مانده‌اند. جهت‌گیری سلول‌های T کمکی به تیپ TH1، در بیماری کرون به خوبی شناخته شده است و داده‌های به دست آمده نشان می‌دهند که سلول‌های TH17 هم در پاتوژن بیماری دخیلند. در تأیید این مسأله، پلی‌مورفیسم‌های معینی از گیرنده IL-23 باعث محافظت در برابر بیماری کرون و کولیت اولسراتیو می‌شوند (IL-23 در تکامل و حفظ سلول‌های TH17 دخیل است). محافظت ایجاد شده به وسیله پلی‌مورفیسم‌های گیرنده IL-23 به همراه تأثیر مشخص درمان anti-TNF در بعضی از بیماران دچار کولیت اولسراتیو، از نقش‌های سلول‌های TH1 و TH17 حمایت می‌کند.

بعضی داده‌ها، پیشنهاد می‌کنند که پاسخ ایمنی پاتوژنیک در کولیت اولسراتیو شامل جزء مهمی از TH2 است. به عنوان مثال، تولید IL-13 مخاطی، در کولیت اولسراتیو، و با درجات کمتری، در بیماری کرون افزایش می‌یابد. با این حال، نقش پاتوژنیک سلول‌های TH2 در پاتوژن IBD،



شکل ۲۷-۱۴. نمونه پاتوژن بیماری التهابی روده (IBD). جنبه‌های مربوط به هر دو بیماری کرون و کولیت اولسراتیو نشان داده شده است.

است که عوامل ژنتیکی در این فرم از IBD کمتر غلبه دارند. آنالیزهای پیوند مولکولی^(۱) در خانواده‌های درگیر، NOD2^(۲) را به عنوان ژن مستعدکننده در بیماری کرون شناسایی کرده‌اند. NOD2، پروتئینی را کدگذاری می‌کند که به پپتیدوگلیکان باکتریال داخل سلولی متصل شده و متعاقباً NF-κB را فعال می‌سازد. فرض بر این است که انواع NOD2 مرتبط با بیماری در تشخیص و مبارزه با میکروب‌های لومنی کمتر مؤثرند، بنابراین این میکروب‌ها قادر به ورود به لامینا پروپریا و تحریک واکنش‌های التهابی می‌شوند. سایر داده‌ها پیشنهاد می‌کنند که NOD2 ممکن است پاسخ‌های ایمنی را برای جلوگیری از فعال شدن بیش از حد توسط میکروب‌های داخل مجرا تنظیم کند. سازوکاری که به وسیله آن پلی‌مورفیسم‌های NOD2 در پاتوژن بیماری کرون مشارکت می‌کنند، هر چه که باشند، باید در نظر داشت که بیماری در کمتر از ۱۰٪ از افرادی که حامل موتاسیون‌های NOD2 هستند، روی می‌دهد، و موتاسیون‌های NOD2 در بیماران آفریقایی و آسیایی دارای بیماری کرون، ناشایع است.

در سال‌های اخیر، از مطالعات وسیع مرتبط با ژنوم (GWAS)^(۳) که پلی‌مورفیسم‌های تک‌نوکلئوتیدی را ارزیابی می‌کنند، به منظور گسترش تحقیقات در مورد

1- Molecular linkage analyses

2- nucleotide oligomerization binding domain 2

3- genome-wide association study

4- autophagy-related 16-like-1

5- Immunity-related GTPaseM

پروبیوتیک‌ها، یا باکتری‌های مفید هستند نیز می‌توانند با بروز بیماری در مدل‌های تجربی و همچنین در بعضی از بیماران دچار IBD مبارزه کنند، اگرچه ساز و کارهای مسؤول هنوز به خوبی شناخته نشده‌اند.

مدلی که نقش میکروبیوتای روده‌ای، عملکرد پوششی، و ایمنی مخاطی را با هم متحد می‌سازد پیشنهاد کننده چرخه‌ای است که طی آن جریان اجزاء باکتریایی روده داخل لومن از خلال پوشش، پاسخ‌های ایمنی ذاتی و انطباقی را فعال می‌سازد. در میزبانی که از نظر ژنتیکی مستعد است، آزادسازی بعدی TNF و سایر سیگنال‌های با واسطه ایمنی، پوشش را در جهت افزایش نفوذپذیری اتصالات سخت هدایت می‌کند، که به نوبه خود باعث افزایش جریان مواد داخل لومن می‌گردد. این رویدادها، چرخه خود - تقویت کننده‌ای را به وجود می‌آورند که در آن یک محرک در هر مکانی ممکن است برای آغاز IBD کافی باشد. اگرچه این مدل در پیشبرد مفاهیم پاتوژن IBD در حال حاضر کمک کننده است، عوامل متعددی به دلایل نامشخصی با بیماری مرتبط می‌باشند. به طور مثال، یک اپی زود منفرد از آپاندیسیت با کاهش خطر ایجاد کولیت اولسراتیو همراه است. مصرف تنباکو نیز خطر IBD را تعدیل می‌کند. هر چند به طور شگفت انگیزی، خطر بیماری کرون با سیگار کشیدن افزایش می‌یابد، در حالی که این خطر در کولیت اولسراتیو کاهش می‌یابد.

بیماری کرون

بیماری کرون، که به عنوان انتریت ناحیه‌ای هم شناخته می‌شود، ممکن است در هر جایی از دستگاه گوارش روی دهد.

ریخت شناسی

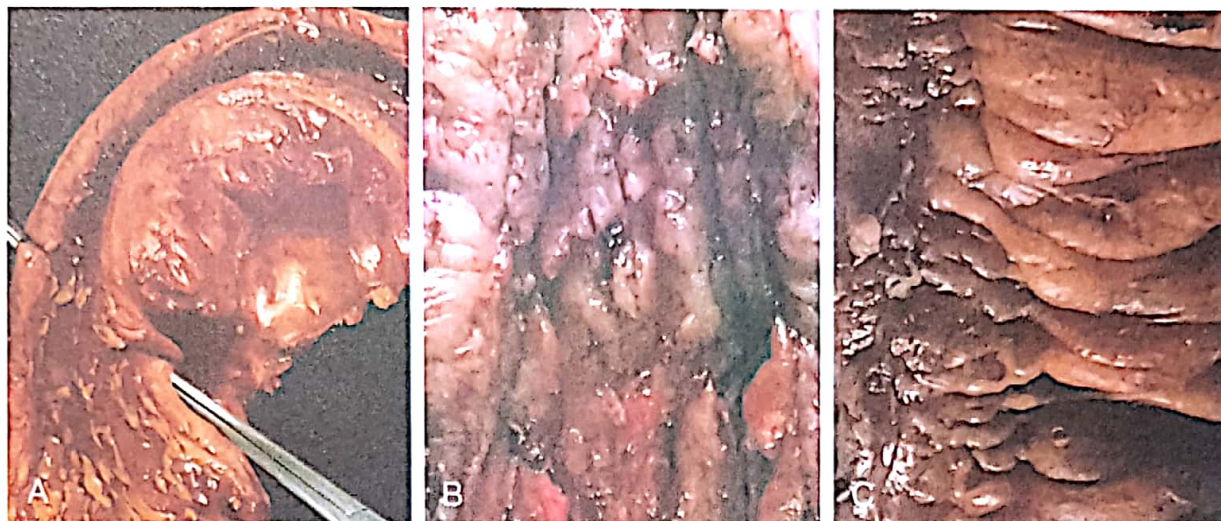
شایع ترین محل‌های درگیر در ابتدای ظهور بیماری کرون، ایلئوم انتهایی، دریچه ایلئوسکال، و سکوم هستند. بیماری، تقریباً در ۴۰٪ از موارد تنها به روده باریک محدود می‌باشد؛ درگیر شدن روده باریک و کولون، هر دو در ۳۰٪ از بیماران وجود دارد؛ و موارد باقی مانده با درگیری کولون به تنهایی مشخص می‌شوند. وجود مناطق متعدد، مجزا و با حدود کاملاً مشخص بیماری، ضایعات پرشی (skip) را به وجود می‌آورد که مشخصه بیماری کرون می‌باشند و می‌توانند به افتراق آن از کولیت اولسراتیو کمک کنند. تنگی‌ها شایعند

بحث انگیز باقی مانده است. پلی مورفیسم‌های ژن IL-10 و همچنین IL-1OR - ژن گیرنده IL-10 - به کولیت اولسراتیو و نه بیماری کرون نسبت داده شده‌اند، که بیشتر بر اهمیت سیگنال‌های تنظیم کننده ایمنی در پاتوژن IBD تأکید می‌کند.

در کل، محتمل است که نوعی ترکیب اختلالاتی که ایمنی مخاطی را فعال کرده و تنظیم ایمنی را سرکوب می‌سازند هم در ایجاد کولیت اولسراتیو و هم بیماری کرون مشارکت داشته باشد. نقش نسبی بازوهای ذاتی و تطابقی سیستم ایمنی، مورد بررسی موشکافانه شدید می‌باشند.

● **نقایص پوششی.** نقایص پوششی گوناگونی در بیماری کرون، کولیت اولسراتیو، یا هر دو تعریف شده‌اند. برای مثال، نقایصی در عملکرد سد دفاعی اتصالات محکم پوشش روده‌ای در بیماران دچار بیماری کرون و زیرمجموعه‌ای از بستگان سالم درجه اول آنها وجود دارد. این عدم عملکرد سد دفاعی، با پلی مورفیسم‌های NOD2 اختصاصی مرتبط با بیماری همراه می‌شود، و مدل‌های تجربی نشان می‌دهند که عدم عملکرد سد دفاعی می‌تواند ایمنی مخاطی ذاتی و تطابقی را فعال کرده و فرد را به بیماری حساس سازد. به طور جالب توجهی، گرانول‌های سلول پانت^(۱)، که حاوی پپتیدهای ضد میکروبی می‌باشند که می‌توانند ترکیب میکروبیوتای لومن را تحت تأثیر قرار دهند، در بیماران دچار بیماری کرون که موتاسیون‌های ATG16L1 را دارند، غیرطبیعی می‌باشند، بنابراین، سازوکار بالقوه‌ای را ایجاد می‌کنند که طی آن یک حلقه فیدبک ناقص بین اپی تلیوم و میکروبیوتا می‌تواند در پاتوژن بیماری سهیم باشد.

● **میکروبیوتا.** میزان ارگانسیم‌های میکروبی در لومن دستگاه گوارش، عظیم می‌باشد و تا حد ۱۰^{۱۲} ارگانسیم در هر میلی لیتر از ماده مدفوعی در کولون (۵۰٪ از توده مدفوعی) اندازه گیری شده است. این فراوانی به این معنی است که در سطح سلولی، ما فقط ۱۰٪ انسان هستیم. تنوع قابل توجهی در ترکیب این جمعیت میکروبی بین افراد وجود دارد، که به وسیله رژیم غذایی و بیماری تعدیل می‌گردد. علی‌رغم داده‌های در حال رشدی که پیشنهاد می‌کنند که میکروبیوتای روده در پاتوژن IBD مشارکت دارد، نقش دقیق آنها همچنان تعیین نشده باقی مانده است. در تعامل با این مسأله، بعضی از آنتی بیوتیک‌ها، مانند مترونیدازول، در حفظ دوره بهبودی بیماری کرون کمک کننده هستند. مطالعات مستمر پیشنهاد می‌کنند که مخلوط‌هایی با ترکیب نه چندان مشخص که حاوی



شکل ۲۸-۱۴. نمای پاتولوژی ظاهری بیماری کرون. A. تنگی روده باریک، B. زخم‌های مخاطی خطی و دیواره ضخیم شده روده. C. چربی خزنه.

به صورت اشکال انشعابدار عجیب و غریب و جهت‌گیری‌های غیرمعمول نسبت بهم در می‌آیند (شکل ۲۹-۱۴، A). متاپلازی پوششی، پیامد دیگری در آسیب مزمن عودکننده، اغلب شکل غدد مشابه آنتر معده را به خود می‌گیرد (متاپلازی پسودوپیلوریک). متاپلازی سلول پانت هم ممکن است در کولون چپ، جایی که در حالت طبیعی سلول‌های پانت وجود ندارند، روی دهد. این تغییرات ساختاری و متاپلاستیک، ممکن است حتی پس از برطرف شدن التهاب حاد هم باقی بمانند. آتروفی مخاطی، با دست‌رفتن کریپت‌ها، ممکن است پس از چند سال که از بیماری می‌گذرد روی دهد. گرانولوم‌های غیرکازیفیه (شکل ۲۹-۱۴، B) یک نشانه برجسته بیماری کرون، تقریباً در ۳۵٪ از موارد یافت می‌شوند و ممکن است در مناطقی که بیماری فعال وجود دارد و یا مناطق بدون درگیری و از هر لایه‌ای از دیواره روده برخیزند (شکل ۲۹-۱۴، C). گرانولوم‌ها، ممکن است در غدد لنفاوی مزانتریک هم یافت شوند. گرانولوم‌های پوستی، ندول‌هایی را تشکیل می‌دهند که به آنها (به اشتباه) بیماری کرون متاستاتیک اطلاق می‌گردد. فقدان گرانولوم‌ها، تشخیص بیماری کرون را منتفی نمی‌کند.

تظاهرات بالینی

تظاهرات بالینی بیماری کرون بسیار متنوعند. در اکثر بیماران،

(شکل ۲۸-۱۴، A).

ضایعه اولیه، اولسر آفتی شکل، می‌تواند پیشرفت کند، و ضایعات متعدد، اغلب با هم می‌آمیزند و به زخم‌های دراز و مارپیچی که در طول محور روده جهت‌گیری شده‌اند، تبدیل می‌شوند. ادم و از بین رفتن چین‌های مخاطی طبیعی، شایع است. سالم‌بودن مخاط بینابین ضایعات باعث ایجاد نمایی با بافت خشن و قلوه‌سنگی^(۱) می‌شود که در آن، بافت بیمار زیر سطحی از مخاط طبیعی فرورفته است (شکل ۲۸-۱۴، B). شقاق‌ها^(۲)، مکرراً در بین چین‌های مخاطی ایجاد می‌شوند و می‌توانند به عمق گسترش یابند تا به محل‌هایی برای پرفوراسیون یا مجاری سینوسی تبدیل گردند. دیواره روده، در نتیجه ادم تمام ضخامت، التهاب، فیبروز زیرمخاطی، و هایپرتروفی موسکولاریس پروپریا ضخیم می‌شود، که تمامی اینها در تشکیل تنگی نقش دارند. مواردی که بیماری ترانس‌مورال گسترده دارند، چربی مزانتریک، به طور شایع به اطراف سطح سروزی گسترش می‌یابد (چربی خزنه)^(۳) (شکل ۲۸-۱۴، C).

نماهای میکروسکوپی بیماری فعال کرون، شامل نوتروفیل‌های فراوانی است که در پوشش کریپت انفیلتره می‌شوند و به آن آسیب می‌رسانند. به خوشه‌های نوتروفیلی داخل یک کریپت، آبسه کریپتی اطلاق می‌شود و اغلب با تخریب کریپت همراهند. زخمی‌شدن در بیماری کرون، شایع است، و ممکن است حد فاصل مشخصی بین مخاط طبیعی و زخمی وجود داشته باشد. چرخه‌های مکرر تخریب و بازسازی کریپت‌ها باعث به هم ریختگی ساختار مخاطی می‌گردد؛ کریپت‌هایی که در حالت طبیعی مستقیم و موازیند،

1- Cobblestone

2- Fissure

3- Creeping fat

بین لوپ‌های روده ایجاد می‌شوند و ممکن است مثانه، واژن، و پوست شکم یا اطراف آنوس را نیز درگیر سازند. پرفوراسیونها و آبسه‌های پری‌توان، شایعند.

تظاهرات خارج روده‌ای بیماری کرون، شامل یووئیت، پلی‌آرتریت مهاجر، ساکروایلئیت، اسپوندیلیت انکیلوزان، اریتم ندوزوم، و چماقی‌شدن نوک انگشتان می‌باشند، که هر کدام از آنها می‌توانند قبل از اینکه بیماری روده‌ای تشخیص داده شود ایجاد گردند. پری‌کلانژیت و کلانژیت اسکروزان اولیه نیز در بیماری کرون روی می‌دهند، اما در کولیت اولسراتیو شایع‌ترند. همان طور که بعداً بحث می‌گردد، خطر آدنوکارسینوم کولون، در بیماران دچار بیماری کرون کولونی طولانی افزایش می‌یابد.

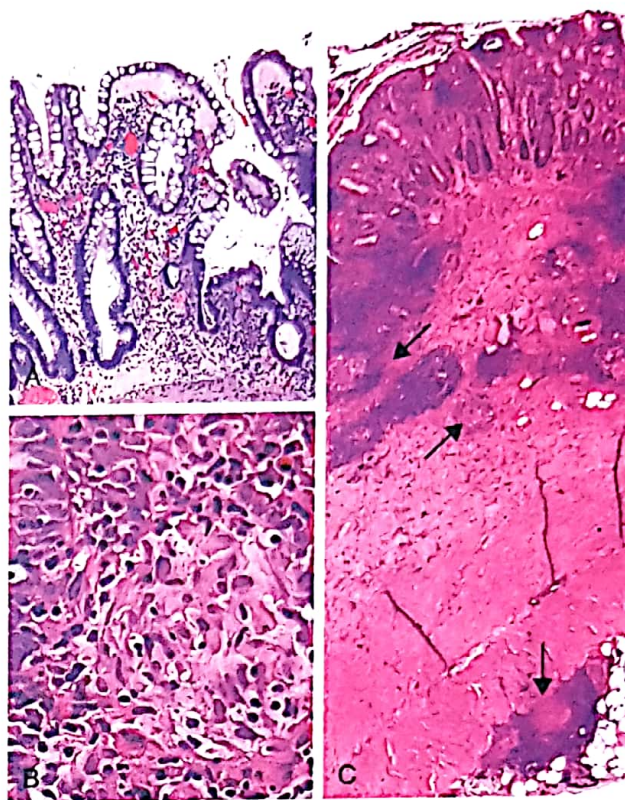
کولیت اولسراتیو

کولیت اولسراتیو، ارتباطی نزدیک با بیماری کرون دارد. هر چند، کولیت اولسراتیو به کولون و رکتوم محدود است. بعضی از تظاهرات خارج روده‌ای کولیت اولسراتیو با بیماری کرون هم‌پوشانی دارند، که شامل پلی‌آرتریت مهاجر، ساکروایلئیت، اسپوندیلیت انکیلوزان، یووئیت، ضایعات پوستی، پری‌کلانژیت، و کلانژیت اسکروزان اولیه می‌باشند.

ریخت‌شناسی

کولیت اولسراتیو، همیشه رکتوم را درگیر می‌سازد و سپس به سمت پروگزیمال به صورت پیوسته گسترش می‌یابد تا بخشی یا تمام کولون را درگیر سازد. ضایعات پرشی، دیده نمی‌شوند (اگرچه التهاب موضعی آپاندیس و سکوم، گاهاً ممکن است وجود داشته باشد). بیماری تمامی کولون، پان‌کولیت خوانده می‌شود (شکل ۱۴-۳۰، A). می‌توان به بیماری که به رکتوم یا رکتوسیگموئید محدود باشد، به طور توصیفی عنوان پروکتیت اولسراتیو یا پروکتوسیگموئیدیت اولسراتیو را اطلاق کرد. روده باریک، طبیعی است، اگرچه در موارد شدید پان‌کولیت ممکن است التهاب مخاطی خفیفی در ایلئوم دیستال، ایلئیت backwash، وجود داشته باشد.

در بررسی ظاهری، مخاط درگیر کولون ممکن است کمی قرمز و با ظاهری گرانولار باشد یا زخم‌های وسیعی را با قاعده پهن به نمایش گذارد. حد فاصل بین کولون بیمار و کولون غیردرگیر می‌تواند ناگهانی و تند باشد (شکل ۱۴-۳۰، B). راستای زخم‌ها در امتداد محور طولی کولون است اما به طور معمول زخم‌های مارپیچی بیماری کرون را تقلید نمی‌کنند. جزایر منفردی از مخاط باز تولید شده، اغلب به داخل مجرا برآمدگی پیدا کرده، و برجستگی‌های کوچکی را



شکل ۱۴-۲۹. پاتولوژی میکروسکوپی بیماری کرون. A، سازمان‌یابی آشفته کریپت‌ها، نتیجه آسیب مکرر و دوباره‌سازی آنها می‌باشد. B، گرانولوم غیرکازیفیه. C، بیماری کرون ترانس‌مورال به همراه گرانولوم‌های زیرمخاطی و سروزی (پیکان‌ها).

بیماری با حملات متناوبی از اسهال نسبتاً خفیف، تب، و درد شکمی آغاز می‌گردد. تقریباً ۲۰٪ از بیماران، به صورت حاد و با درد ربع تحتانی راست شکم، تب، و اسهال خونی که می‌تواند آپاندیسیت حاد یا پرفوراسیون روده را تقلید کند، خود را نشان می‌دهند. به طور تبیک، دوره‌های بیماری فعال با فواصلی بدون علامت که برای چند هفته تا چندین ماه ادامه می‌یابند، قطع می‌گردند. فعالیت مجدد بیماری می‌تواند با محرک‌های خارجی گوناگونی شامل استرس فیزیکی یا روحی، موارد خاص رژیم غذایی، و سیگارکشیدن همراه گردد.

انمی فقر آهن، ممکن است در افراد دچار بیماری کولون ایجاد گردد، در حالی که بیماری گسترده روده باریک می‌تواند منجر به از دست‌رفتن پروتئین سرم و هایپوآلبومینمی، سوءجذب ژنرالیزه مواد مغذی، یا سوءجذب ویتامین B12 و نمک‌های صفراوی شود. تنگی‌های فیبروزی، خصوصاً در ایلئوم انتهایی، شایعند و نیاز به برداشتن از طریق جراحی دارند. بیماری، اغلب در محل آناستوموز عود می‌کند، و تا ۴۰٪ از بیماران به برداشتن‌های اضافی طی ۱۰ سال نیاز پیدا می‌کنند. فیستول‌ها

حمله اول توسط استرس روانی کلید می‌خورد، که همچنین ممکن است با عود در طول دوره بهبودی بیماری هم مرتبط باشد. همچنین گزارش شده است که شروع اولیه علائم، مدت کوتاهی پس از توقف و قطع سیگار کشیدن در بعضی از بیماران روی می‌دهد، و سیگار کشیدن، ممکن است اندکی علائم را بهبود بخشد. متأسفانه، مطالعات در مورد نیکوتین به عنوان عاملی درمانی ناامیدکننده بوده است.

کولیت نامعین (Indeterminate colitis)

هم‌پوشانی هیستوپاتولوژیک و بالینی بین کولیت اولسراتیو و بیماری کرون، شایع است، و افتراق بین این دو در حدود ۱۰٪ بیماران مبتلا به IBD ممکن نیست. در این موارد که کولیت نامعین نامیده می‌شوند، روده باریک درگیر نمی‌باشد، و به طور تیپیک طرح پیوسته بیماری کولون، به نفع کولیت اولسراتیو است. هر چند وجود بیماری به صورت قطعات ناپیوسته، فشرها، تاریخچه خانودگی بیماری کرون، ضایعات اطراف آنوس، شروع پس از آغاز سیگار کشیدن، و یا یافته‌هایی که برای کولیت اولسراتیو معمول نیستند می‌توانند عدم قطعیتی را به وجود آورند. به علت هم‌پوشانی وسیع در درمان طبی کولیت اولسراتیو و بیماری کرون، بیمارانی که تشخیص کولیت نامعین را یدک می‌کشند، می‌توانند به طور مؤثری تحت درمان واقع شوند. با این حال، این ارجح است که در صورت امکان، بیماران به طور مشخص و دقیق طبقه‌بندی شوند، زیرا درمان‌های طبی در حال تحول و مدیریت جراحی برای کولیت اولسراتیو و بیماری کرون متفاوت است.

برخی‌ها مرتبط با کولیت

یکی از ترسناک‌ترین عوارض طولانی مدت کولیت اولسراتیو و بیماری کرون، ایجاد بدخیمی است. این فرآیند، با دیسپلازی آغاز می‌گردد، که - همانند مری بارت و گاستریت مزمن - گامی در ایجاد کارسینومی تمام عیار است. خطر ایجاد دیسپلازی به عوامل متعددی وابسته می‌باشد:

- خطر به طور واضحی ۸ تا ۱۰ سال پس از آغاز بیماری افزایش می‌یابد.
 - بیماران دچار پان‌کولیت دارای خطر بیشتری نسبت به آنهایی هستند که تنها بیماری قسمت چپ را دارند.
 - فرکانس بیشتر و شدت التهاب فعال (که با حضور نوتروفیل‌ها مشخص می‌گردد)، ممکن است خطر را افزایش دهد. این نکته یکی دیگر از مثال‌های اثر التهاب در توانا کردن سرطان‌زایی می‌باشد (فصل ۵).
- برای تسهیل در شناسایی بدخیمی، به طور معمول، بیماران

ایجاد می‌کنند که پسودوپولیپ نامیده می‌شوند. بیماری مزمن، ممکن است به سمت آتروفی مخاطی پیش برود و یک سطح مخاطی هموار و صاف را بدون وجود چین‌های طبیعی به وجود آورد. برخلاف بیماری کرون، ضخیم‌شدگی جداری وجود ندارد، سطح سرورزی طبیعی است، و تنگی‌ها روی نمی‌دهند. هر چند، التهاب و واسطه‌های التهابی می‌توانند به موسکولاریس پروپریا آسیب رسانده و باعث اختلال در عملکرد عصبی - عضلانی شوند که منجر به اتساع کولون و ایجاد مگا کولون توکسیک می‌گردد که خطر قابل ملاحظه‌ای پر فوراسیون را به همراه دارد.

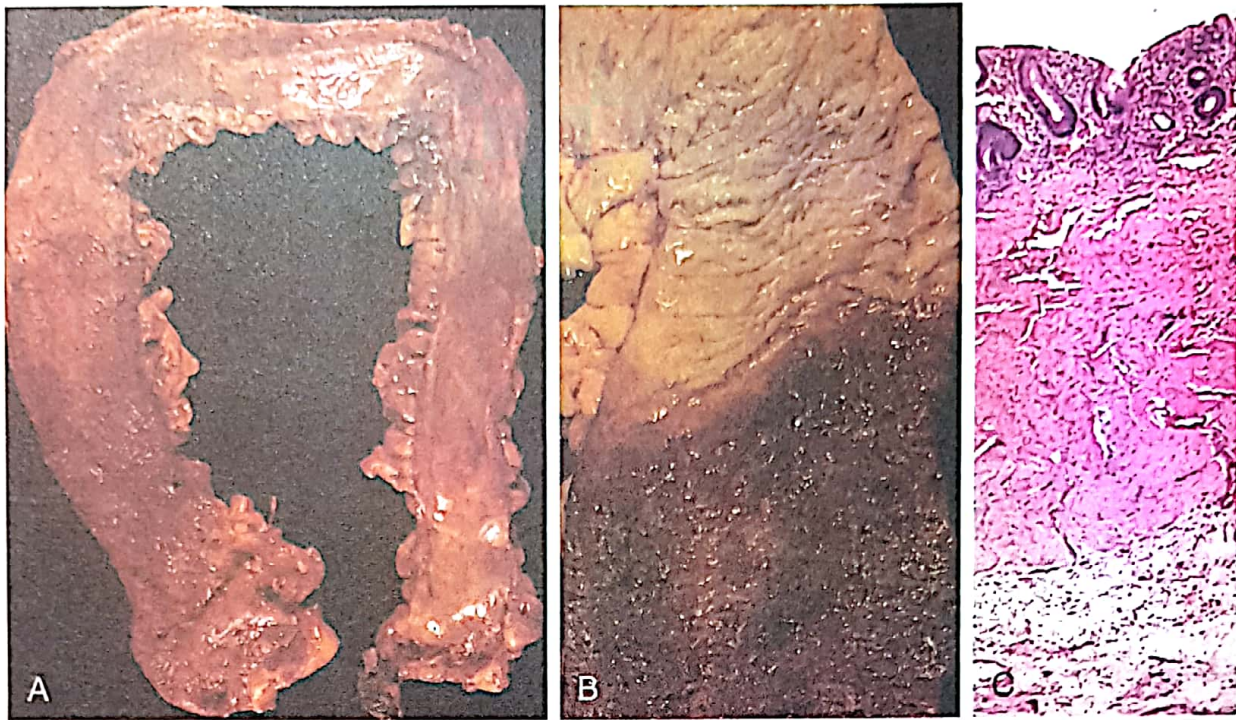
نماهای بافت‌شناسی بیماری مخاطی در کولیت اولسراتیو، مشابه آنهایی است که در بیماری کرون کولون وجود دارد و شامل انفیلتراسیون‌های التهابی، آبه‌های کریپتی، به هم ریختگی کریپت‌ها، و متاپلازی اپی‌تلیال می‌باشند. هر چند، ضایعات پرشی وجود ندارند و عموماً

التهاب به مخاط و زیرمخاط سطحی محدود می‌باشد (شکل ۳۰-۱۴، C). در موارد شدید، آسیب مخاطی ممکن است با زخم‌هایی همراه باشد که گسترش عمیق‌تری تا زیرمخاط پیدا می‌کنند، اما موسکولاریس پروپریا، بندرت درگیر می‌شود. فیروز زیرمخاطی، آتروفی مخاطی، و ساختار تغییر شکل یافته مخاط به عنوان بقایای بیماری بهبود یافته باقی می‌مانند، اما الگوی بافت‌شناسی نیز ممکن است پس از بهبودی طولانی مدت به نمای تقریباً طبیعی برگردد. گرانولوم‌ها وجود ندارند.

تظاهرات بالینی

کولیت اولسراتیو، اختلال عودکننده‌ای است که با حملاتی از اسهال خونی به همراه خروج مواد چسبناک موکوئیدی و درد قسمت تحتانی شکم و کرامپ‌هایی مشخص می‌گردد که به صورت موقت با دفع مدفوع بهبود می‌یابند. این علائم، ممکن است برای روزها، هفته‌ها، یا ماه‌ها قبل از اینکه فرو بنشینند، پایدار بمانند، و گاهی حمله اولیه ممکن است آن قدر شدید باشد که یک اورژانس طبی یا جراحی را ایجاد کند. بیش از نیمی از بیماران، علائمی خفیف دارند و تقریباً تمامی آنها حداقل یک عود را در طول یک دوره ۱۰ سال تجربه می‌کنند. کولکتومی، بیماری روده‌ای را معالجه می‌کند، اما تظاهرات خارج روده‌ای می‌توانند باقی بمانند.

فاکتورهایی که کولیت اولسراتیو را تحریک می‌کنند، ناشناخته‌اند، اما همان طور که قبلاً ذکر گردید، انتریت عفونی در بعضی موارد پیش‌درآمد شروع بیماری است. در سایر موارد،



شکل ۳۰-۱۴. پاتولوژی کولیت اولسراتیو. A، کولکتومی توتال به همراه پان‌کولیت، بیماری فعال به همراه مخاط گرانولار قرمز در ناحیه سکوم (سمت چپ) و مخاط صاف و آتروفیک در قسمت دیستال (سمت راست) را نشان می‌دهد. B، حدود مشخص بین کولیت اولسراتیو فعال (قسمت پایین) و طبیعی (قسمت بالا). C، این برش بافت‌شناسی تمام ضخامت نشان می‌دهد که بیماری محدود به مخاط می‌باشد. با شکل ۲۸-۱۴، C مقایسه کنید.

و در بعضی موارد ممکن است افتراقشان از کانون پولیپی‌شکل دیسپلازی مرتبط با IBD سخت باشد.

خلاصه

بیماری التهابی روده

- بیماری التهابی روده (IBD)، واژه‌دربگیرنده برای بیماری کرون و کولیت اولسراتیو است.
- بیماری کرون، با شیوع بیشتری ایلئوم ترمینال و سکوم را درگیر می‌سازد، اما هر منطقه‌ای درون دستگاه گوارش می‌تواند درگیر شود؛ ضایعات پرشی و گرانولوم‌های غیرکازیفیه شایعند.
- کولیت اولسراتیو، به کولون محدود می‌باشد، و از رکتوم به طور پیوسته امتداد می‌یابد، و طیف وسیعی از بیماری رکتوم به تنهایی تا پان‌کولیت را شامل می‌شود؛ نه ضایعات پرشی و نه گرانولوم‌ها وجود ندارند.
- هم بیماری کرون و هم کولیت اولسراتیو، می‌توانند تظاهرات خارج روده‌ای داشته باشند.
- خطر دیسپلازی اپی‌تلیال کولون و آدنوکارسینوم، در بیمارانی که بیش از ۸ تا ۱۰ سال مبتلا به IBD هستند، افزایش می‌یابد.

تقریباً ۸ سال پس از تشخیص IBD در برنامه‌پایش ثبت نام و عضو می‌شوند. استثنای اصلی برای این خط مشی در بیماران دچار کلاتریت اسکروزان اولیه است، که اینها به طور قابل توجهی خطر بیشتری را برای ایجاد دیسپلازی دارند و عموماً در زمان تشخیص برای پایش ثبت نام و عضو می‌گردند. پایش، به بیوپسی مخاطی منظم و وسیع نیاز دارد که آن را به یک شیوه‌پرخرج تبدیل می‌سازد. در خیلی از موارد، دیسپلازی در مناطق همواری از مخاط که در بررسی ظاهری به عنوان مخاط غیرطبیعی تشخیص داده نمی‌شوند، روی می‌دهد. بنابراین، تکنیک‌های تصویربرداری اندوسکوپی پیشرفته، به صورت آزمایشی در حال استفاده می‌باشند تا حساسیت تشخیص و شناسایی را در بافتی که طبیعی به نظر می‌رسد، افزایش دهند. دیسپلازی مرتبط با IBD، از نظر بافت‌شناسی به درجه پایین یا درجه بالا تقسیم‌بندی می‌شود. دیسپلازی درجه بالا، می‌تواند با کارسینوم مهاجم در همان محل یا جایی دیگر در کولون همراه باشد و بنابراین، اغلب منجر به کولکتومی می‌شود، خصوصاً وقتی که تغییرات چندکانونی باشند. دیسپلازی درجه پایین را می‌توان با کولکتومی یا نظارت نزدیک درمان کرد که این مسأله به عوامل بالینی متعددی بستگی دارد. آدنوم‌های کولون (که بعداً بحث می‌گردد)، نیز در بیماران دچار IBD روی می‌دهد،

خصوصاً زمانی که انفیلتراسیون التهابی متراکم وجود دارد. عمده پولیپ‌های جوانان، در کودکان کوچکتر از ۵ سال روی می‌دهند. پولیپ‌های جوانان به طور مشخص در رکتوم قرار دارند، و اکثراً با خونریزی از رکتوم تظاهر می‌یابند. در بعضی موارد، پرولاپس روی می‌دهد و پولیپ از میان اسفنکتر آنوس بیرون می‌زند. پولیپ‌های جوانان اسپورادیک، معمولاً منفردند اما تعداد آنها در افرادی که سندرم اتوزوم غالب پولیپوز جوانان را دارند، از ۳ تا ۱۰۰ متغیر است. کولکتومی، ممکن است برای محدود کردن خونریزی مرتبط با زخمی شدن پولیپ در پولیپوز جوانان لازم گردد. دیسپلازی، در نسبت کمی از پولیپ‌های جوانان (اکثراً در موارد همراه با سندرم) روی می‌دهد، و سندرم پولیپوز جوانان، با خطر افزایش یافته‌ای برای ایجاد آدنوکارسینوم کولون همراه است.

ریخت‌شناسی

پولیپ‌های جوانان منفرد اسپورادیک و سندرمیک اغلب قابل افتراق نیستند. آنها به طور معمول، ضایعاتی پایه‌دار، با سطحی صاف و قرمز رنگ هستند که قطری کمتر از ۳ سانتی‌متر دارند و در سطح برش فضاها، سیستمیک مشخصه‌ای را نشان می‌دهند. بررسی میکروسکوپی، نشان می‌دهد که این فضاها، غدد دیلاته‌ای هستند که با موسین و بقایای التهابی پر شده‌اند (شکل ۳۱-۱۴، A). بعضی داده‌ها پیشنهاد می‌کنند که هیپرپلازی مخاطی، رویدادی آغازکننده در ایجاد پولیپ است، و این سازوکار با کشف موتاسیون‌ها در مسیرهایی که رشد سلولی را تنظیم می‌کنند، سازگار است، مانند مسیر سیگنال‌دهی Transforming growth factor- β (TGF- β) که با پولیپوز جوانان اتوزوم غالب مرتبط می‌باشد.

سندرم پوتز - جگرز (Peutz-Jeghers syndrome)

سندرم پوتز - جگرز، یک اختلال اتوزوم غالب نادر است که با حضور پولیپ‌های هامارتومی متعدد دستگاه گوارش و هایپرپیگماتاسیون پوستی - مخاطی تعریف می‌گردد و خطر افزایش یافته‌ای از بدخیمی‌های متعددی را به همراه دارد، شامل: سرطان‌های کولون، پانکراس، پستان، ریه، تخمدان‌ها، رحم، و بیضه‌ها و همچنین سایر بدخیمی‌های غیرمعمول. موتاسیون‌های هتروزیگوت از دست دادن عملکرد در رده زایا در ژن LKB1/STK11، در تقریباً نیمی از بیماران دچار فرم خانوادگی سندرم پوتز - جگرز و همچنین زیرمجموعه‌ای از بیماران دچار فرم اسپورادیک آن وجود دارد. پولیپ‌های روده‌ای،

پولیپ‌های کولون و بیماری نئوپلاستیک

پولیپ‌ها، در کولون شایع‌ترند اما در معده، مری، یا روده باریک هم می‌توانند ایجاد شوند. آنهایی که پایه ندارند، sessile نامیده می‌شوند همان طور که پولیپ‌های بدون پایه بزرگ می‌شوند، تکثیر سلول‌های مجاور پولیپ و آثار کششی بر روی برآمدگی داخل مجرا، می‌توانند با هم درآمیخته و پایه را به وجود آورند. پولیپ‌های دارای پایه، pedunculated نامیده می‌شوند. در مجموع، پولیپ‌های روده می‌توانند به عنوان غیرنئوپلاستیک و نئوپلاستیک طبقه‌بندی شوند. شایع‌ترین پولیپ نئوپلاستیک، آدنوم است که ظرفیت پیشرفت به سوی سرطان را دارد. پولیپ‌های غیرنئوپلاستیک کولون را مجدداً می‌توان به التهابی، هامارتومایی، یا هایپرپلاستیک تقسیم کرد.

پولیپ‌های التهابی

پولیپی که بخشی از سندرم زخم منفرد رکتوم را تشکیل می‌دهد، نمونه‌ای از ضایعه کاملاً التهابی است. بیماران با تریاد بالینی خونریزی از رکتوم، ترشح موکوسی، و ضایعه التهابی دیواره قدامی رکتوم تظاهر می‌کنند. علت اصلی آن، شل شدن معیوب اسفنکتر انورکتال است، که زاویه تیزی را در تاقچه قدامی رکتوم ایجاد می‌کند. این مسأله باعث خراش و زخم عودکننده در مخاط پوشاننده رکتوم می‌شود. چرخه‌های مزمنی از آسیب و بهبودی، توده پولیپی‌شکلی را که از بافت مخاطی ملتهب و فعال ساخته شده است به وجود می‌آورند.

پولیپ‌های هامارتومایی

پولیپ‌های هامارتومایی، به طور اسپورادیک و به عنوان جزئی از سندرم‌های متعدد وابسته به ژنتیک یا اکتسابی روی می‌دهند (جدول ۶-۱۴). همان طور که قبلاً توصیف گردید، هامارتوماها، رشد درهم و برهم، و تومور ماندی هستند که از انواع سلولی بالنی تشکیل شده‌اند که به طور طبیعی در محلی که پولیپ ایجاد می‌گردد، حضور دارند. سندرم‌های پولیپوز هامارتومی، نادر هستند، اما تشخیص آنها به علت تظاهرات روده‌ای و خارج روده‌ای و نیاز به غربالگری اعضای خانواده مهم است.

پولیپ جوانان (Juvenile polyps)

پولیپ جوانان، شایع‌ترین نوع پولیپ هامارتومایی می‌باشند. آنها می‌توانند اسپورادیک یا سندرمیک باشند. در بزرگسالان به فرم اسپورادیک اغلب عنوان پولیپ التهابی اطلاق می‌گردد،

جدول ۶-۱۴. سندرم های پولیپوز دستگاه گوارش

سندرم	میانۀ سنی در هنگام بروز (سال)	ژن های جهش یافته	ضایعات GI	تظاهرات انتخابی خارج روده ای
سندرم پوتز- جگرز	۱۰-۱۵	LKB1/STK11	پولیپ های درختی شکل- روده کوچک < کولون > معده، آدنوکارسینوم کولون	پیگماتاسیون پوستی - مخاطی، ریسک بالای سرطان های تیروئید، پستان، ریه، پانکراس، گونادها، و مثانه
پولیپوز جوانان	>۵	BMPR1A, SMAD4	پولیپ های جوانان، افزایش خطر آدنوکارسینوم معده، روده باریک، کولون، و پانکراس	مالفورماسیون های شریانی وریدی ریه، انگشتان چماقی
سندرم Cowden, Bannayan-Ruvakaba-Riley	>۱۵	PTEN	پولیپ های هامارتومی، لیپوماها، گانگلیونوروماها، پولیپ های التهابی، خطر بالای سرطان کولون	تومورهای خوش خیم پوست، ضایعات خوش خیم و بدخیم تیروئید و پستان
سندرم Cronkhite-Canada	<۵۰	غیرارثی	پولیپ های هامارتومی کولون، دیلاتاسیون کریپت ها و ادم در مخاط غیر پلی پوئیدی	آتروفی ناخن، از دست دادن مو، پیگماتاسیون غیرطبیعی پوست، کاشکسی، آنمی
توبروس اسکلروز (Tuberous sclerosis)	کودکی تا بزرگسالی	TSC2, TSC1	پولیپ های هامارتومی (رکتوم)	آنژیوفیبروم در صورت، Cortical tubers, آنژیومیولیومای کلیه
پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی (FAP)	۱۰-۱۵	APC, MUTHY	آدنوماهای متعدد	هایپرتروفی مادرزادی RPE
FAP کلاسیک	۱۰-۱۵	APC, MUTHY	آدنوماهای متعدد	
Attenuated FAP	۴۰-۵۰	APC, MUTHY	آدنوماهای متعدد	
سندرم گاردنر (Gardner)	۱۰-۱۵	APC, MUTHY	آدنوماهای متعدد	استئوماها، دسموئیدها، کیست های پوستی
سندرم تورکات (Turcot)	۱۰-۱۵	APC, MUTHY	آدنوماهای متعدد	تومورهای CNS, مدولوبلاستوما

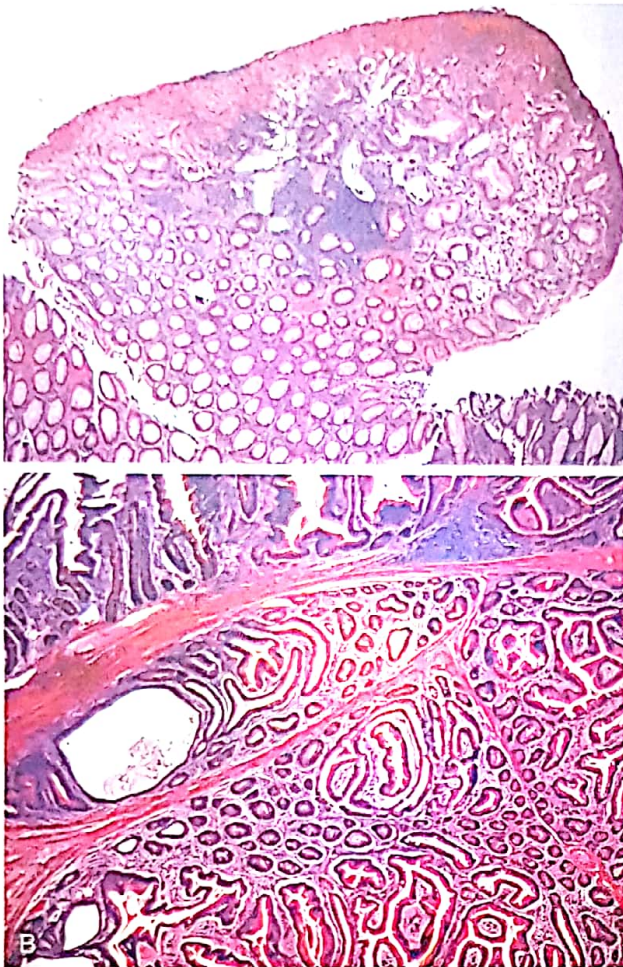
CNS، سیستم عصبی مرکزی؛ RPE، اپی تلیوم رنگی رتین (retinal pigment epithelioma)

شده اند، را نشان می دهد (شکل ۳۱-۱۴، B).

پولیپ های هایپرپلاستیک

پولیپ های هایپرپلاستیک کولون، تکثیرهای اپی تلیال شایعی هستند که به طور تیپیک در دهه های ۶ و ۷ عمر کشف می شوند.

در روده باریک بیشترین شیوع را دارند، اگرچه ممکن است در معده و کولون و بندرت، در مثانه و ریه ها هم روی دهند. در بررسی ظاهری، پولیپ ها، بزرگ و پایه دار به همراه حدودی لوبوله می باشند. بررسی بافت شناسی، به طور شاخص، شبکه شاخه شاخه شونده ای از بافت همبند، عضله صاف، لامینا پروپریا، و غددی که با پوشش روده ای با ظاهری طبیعی پوشیده



شکل ۳۱-۱۴. پولیپ‌های هامارتومی. A. پولیپ جوانان. به خراش سطحی و دیلاتسیون کیستی کریپت‌هایی که از موکوس، نوتروفیل‌ها و بقایا پر شده‌اند، توجه کنید. B. پولیپ پوتز - جگرز. ساختار غددی پیچیده و دسته‌های عضله صاف برای افتراق پولیپ‌های پوتز - جگرز از پولیپ‌های جوانان کمک‌کننده می‌باشند.

کولونوسکوپی قرار گیرند. به دلیل اینکه افراد دارای سابقه خانوادگی، در خطر ایجاد سرطان کولون در سال‌های اولیه عمر می‌باشند، اینها به طور معمول باید حداقل ۱۰ سال زودتر از جوانترین سن خویشاوندی که تشخیص داده شده است، مورد غربالگری قرار گیرند. در حالی که، آدنوم‌ها در آسیا شیوع کمتری دارند، شیوع آنها (به موازات افزایش بروز آدنوکارسینوم کولون) به علت معمول شدن رژیم غذایی و روش زندگی غربی افزایش یافته است.

پاتوژنز پولیپ‌های هایپرپلاستیک، به طور کامل فهمیده نشده است، اما به نظر می‌رسد که شکل‌گیری این ضایعات، نتیجه بازگردش کاهش یافته سلول پوششی و پوسته‌ریزی تأخیری سلول‌های پوششی سطحی است که سبب "روی هم جمع شدن" (۱) سلول‌های گابلت می‌شود.

اگرچه، این ضایعات هیچ ظرفیت بدخیمی ندارند، باید از آدنوماهای مضر (۲) بدون پایه افتراق داده شوند، زیرا اینها ضایعاتی هستند که از نظر هیستوپاتولوژی به پولیپ‌های هایپرپلاستیک شبیه‌اند، و همان طور که بعداً توضیح داده می‌شود، ظرفیت بدخیمی دارند.

ریخت‌شناسی

پولیپ‌های هایپرپلاستیک، بیشتر از همه در کولون چپ یافت می‌شود و به طور معمول، کمتر از ۵ میلی‌متر قطر دارند. اینها برجستگی‌های صاف و ندولار مخاطی هستند، که اغلب بر روی ستیغ‌های چین‌های مخاطی قرار دارند. می‌توانند به صورت منفرد روی دهند اما معمولاً مخصوصاً در کولون سیگموئید و رکتوم متعدد می‌باشند. از نظر بافت‌شناسی، پولیپ‌های هایپرپلاستیک از سلول‌های گابلت و سلول‌های جذبی بالغ تشکیل شده‌اند. تأخیر در ریزش این سلول‌ها، باعث ازدحام آنها می‌گردد که ساختار سطحی مضرسی را به وجود می‌آورد که این نشانه ویژه ریخت‌شناسی این ضایعات است (شکل ۳۲-۱۴).

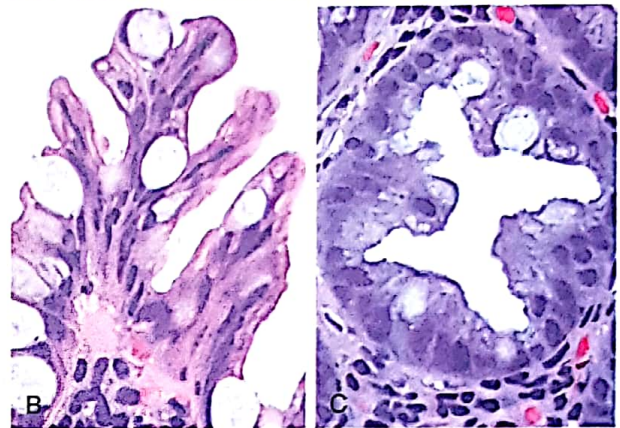
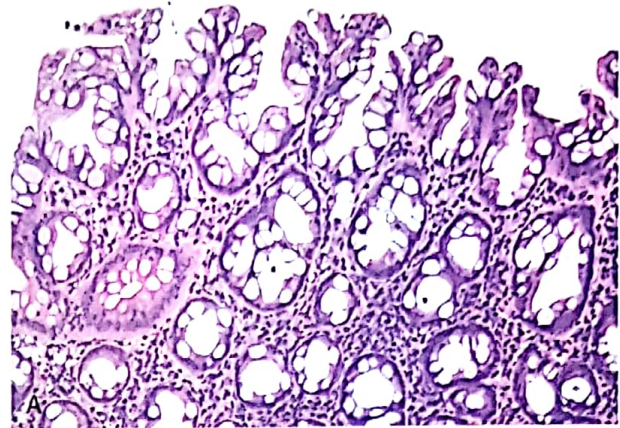
آدنوماها (Adenomas)

هر ضایعه توده‌ای نئوپلاستیک در دستگاه گوارش، ممکن است یک برجستگی مخاطی، یا پولیپ ایجاد کند. شایع‌ترین و مهم‌ترین پولیپ‌های نئوپلاستیک از نظر بالینی، آدنوماهای کولون - پولیپ‌های خوش‌خیمی که پیش‌ساز تعداد بسیار زیادی از آدنوکارسینوم‌های کولورکتال می‌باشند - هستند. هر چند، اکثر آدنوم‌ها به سوی آدنوکارسینوم پیشرفت نمی‌کنند. مشخصه آدنوم‌های کولورکتال، دیسپلازی پوششی مشخص است. این تومورها، از پولیپ‌های کوچک و اغلب پایه‌دار، تا ضایعات بزرگ بدون پایه متغیر می‌باشند. هیچ ارجحیت جنسیتی وجود ندارد، و تقریباً در ۵۰٪ از بزرگسالانی که در جهان غرب زندگی می‌کنند وجود دارد و در سن ۵۰ سالگی شروع می‌شود. از آنجایی که این پولیپ‌ها پیش‌درآمد سرطان کولورکتال می‌باشند، در حال حاضر توصیه می‌شود که تمامی بزرگسالان در ایالات متحده، از شروع ۵۰ سالگی تحت پایش

آدنوم‌ها، براساس ساختارشان به توبولار، توبولوویلووس، یا ویلووس طبقه‌بندی می‌شوند. هرچند، این طبقه‌بندی به تنهایی اهمیتی بالینی کمی دارد. آدنوم‌های توبولار، تمایل دارند که پولیپ‌هایی کوچک و پایه‌دار باشند که از غدد کوچک، گرد یا توبولار تشکیل شده‌اند (شکل A ۱۴-۳۴). برعکس، آدنوم‌های ویلووس، که اغلب بزرگتر و بدون پایه‌اند، با پرز بلند و باریک پوشیده شده‌اند (شکل B ۱۴-۳۴). آدنوم‌های توبولوویلووس، دارای مخلوطی از اجزاء توبولار و ویلووس هستند. اگرچه، کانون‌های تهاجم در آدنوم‌های ویلووس به نسبت آدنوم‌های توبولار شایع‌ترند، ساختار ویلووس به تنهایی خطر سرطان را زمانی که اندازه پولیپ نیز در نظر گرفته شود، افزایش نمی‌دهد.

نماهای بافت‌شناسی آدنوم‌های بدون پایهٔ مضر^(۱)، با پولیپ‌های هایپرپلاستیک هم‌پوشانی دارند و خصوصیات سیتولوژیک مشخصهٔ دیسپلازی وجود ندارند (شکل D ۱۴-۳۴). به هر حال، این ضایعات که در کولون راست شایع‌ترند، ظرفیت بدخیمی مشابه به آدنوم‌های سنتی دارند، کمک‌کننده‌ترین نمای بافت‌شناسی که باعث افتراق آدنوم‌های بدون پایه مضر از پولیپ‌های هایپرپلاستیک می‌شوند، وجود ساختار مضر در تمامی طول غدد، شامل قاعده کریپت می‌باشد که همراه با اتساع کریپتی و رشد جانبی در آدنوم مضر است (شکل D ۱۴-۳۴). برعکس، به طور معمول ساختار مضر به سطح پولیپ‌های هایپرپلاستیک محدود می‌باشد.

اگرچه، اکثر آدنوم‌های کولورکتال، ضایعاتی خوش‌خیمند، سهم کوچکی از آنها ممکن است در زمان شناسایی دارای سرطان مهاجم باشند. اندازهٔ آنها، مهمترین مشخصه‌ای است که با خطر بدخیمی ارتباط دارد. به طور مثال، در حالی که سرطان در آدنوم‌های کوچکتر از قطر ۱ سانتی‌متر به شدت نادر است، بعضی مطالعات نشان داده‌اند که تقریباً ۴۰٪ از ضایعاتی که بیش از ۴ سانتی‌متر قطر دارند حاوی کانون‌هایی از سرطان هستند. علاوه بر اندازه، دیسپلازی درجه بالا در یک پولیپ منفرد، عامل خطری برای سرطان [در آن پولیپ] محسوب می‌شود (اما نه در سایر پولیپ‌های همان بیمار).

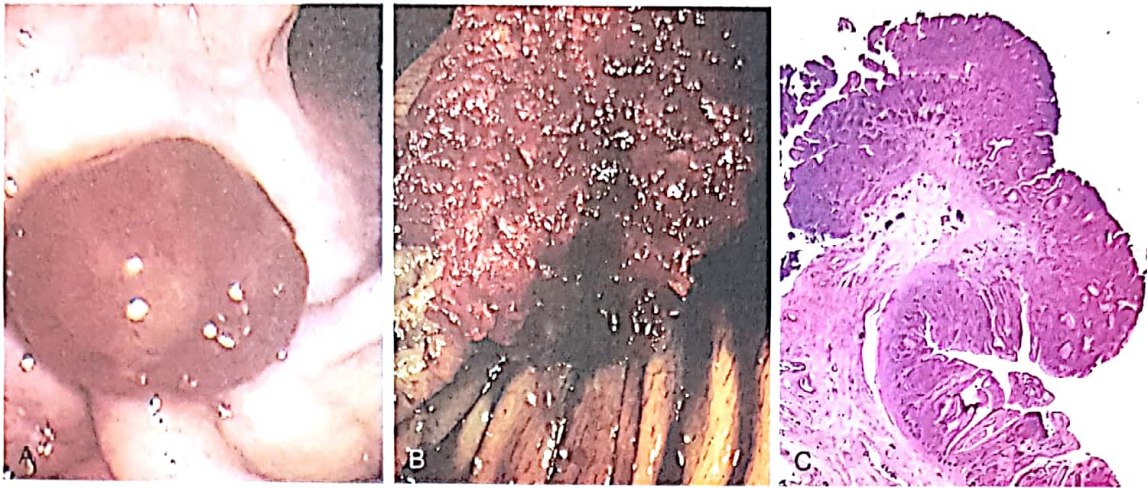


شکل ۱۴-۳۲. A. پولیپ هایپرپلاستیک. سطح پولیپ با جوانه‌های نامنظم سلول‌های پوششی؛ B. جوانه‌زدن، نتیجهٔ ازدحام بیش از حد سلول‌های پوششی است. C. وقتی که غدد برش عرضی داده می‌شوند، ازدحام پوششی، ساختاری مضر را به وجود می‌آورد.

ریخت‌شناسی

آدنوم‌های تیپیک، از قطر ۰/۳ تا ۱۰ سانتی‌متر متغیر بوده و می‌توانند پایه‌دار (شکل A ۱۴-۳۳) یا بدون پایه باشند، و سطح هر دوی اینها به دلیل الگوی رشد غیرطبیعی اپی‌تلیال، نمایی شبیه مخمل (شکل B ۱۴-۳۳) یا تمشک، دارند. از نظر بافت‌شناسی، شاه‌علامت سیتولوژی دیسپلازی اپی‌تلیال (شکل C ۱۴-۳۳)، هایپرکرومازی، کشیدگی، و مطبق شدن هسته می‌باشد. این تغییرات بیشتر از همه در سطح آدنوم احساس می‌شود، زیرا اپی‌تلیوم وقتی که سلول‌ها از کریپت مهاجرت می‌کنند، بالغ نمی‌شوند. آدنوم‌های پایه‌دار، ساقه‌های فیبروماسکولار بلند و باریکی دارند (شکل C ۱۴-۳۳) که حاوی عروق خونی برجسته‌ای هستند که از زیر مخاط مشتق می‌شوند، معمولاً، ساقه با پوشش غیرنئوپلاستیک پوشیده می‌شود، اما پوشش دیسپلاستیک گاهی وجود دارد.

1- Sessile serrated adenomas



شکل ۱۴-۳۳. A. آدنوم پایه دار (نمای آندوسکوپی)؛ B. آدنوم با یک سطح مخملی؛ C. فوتوگرافی با بزرگ‌نمایی پایین از آدنوم توبولار پایه دار.

دراز، کیست‌های اپیدرمال؛ تومورهای دسموئید و تیروئید، و ناهنجاری‌های دندان‌نی، شامل: دندان‌های جوانه نزده و دندان‌های بیش از تعداد عادی باشند. سندرم تورکات (Turcot)، نادرتر می‌باشد و با آدنوم‌های روده‌ای و تومورهای سیستم عصبی مرکزی مشخص می‌شود. $\frac{2}{3}$ از بیماران دچار سندرم تورکات، موتاسیون‌های ژن APC را دارند و دچار مدولوبلاستوم می‌شوند. $\frac{1}{3}$ باقیمانده، موتاسیون‌هایی در یکی از چندین ژنی که در ترمیم DNA دخیلند را دارند که باعث ایجاد گلیوبلاستوم می‌شود. بعضی از بیمارانی که FAP را بدون از دست‌دادن APC دارند، دارای موتاسیون‌هایی در ژن ترمیم باز برش خورده MUTYH دارند. نقش این ژن‌ها در ایجاد تومور، در زیر بحث شده است.

سرطان ارثی غیرپولیپوزی کولورکتال

(Hereditary nonpolyposis colorectal cancer)

سرطان کولون ارثی غیرپولیپوزی (HNPCC)، همچنین به عنوان سندرم لینچ (lynch) شناخته می‌شود، در اصل به صورت خوشه‌های خانوادگی از سرطان‌های قسمت‌های مختلفی از بدن، شامل کولورکتوم، اندومتر، معده، تخمدان، رحم، مغز، روده کوچک، دستگاه کبدی صفراوی، و پوست توصیف شده است. سرطان‌های کولون در بیماران دچار HNPCC، تمایل دارند که در سنین جوان‌تری نسبت به سرطان‌های کولون اسپورادیک روی دهند و اغلب در کولون راست قرار دارند (جدول ۷-۱۴). همانگونه که شناسایی موتاسیون‌های APC در FAP، نگرش‌های مولکولی را نسبت به پاتوژنز بخش عمده‌ای از سرطان‌های کولون اسپورادیک فراهم کرده است، تجزیه نقایص

سندرم‌های خانوادگی

سندرم‌های متعددی مرتبط با پولیپ‌های کولون و میزان افزایش یافته سرطان کولون توصیف شده‌اند. اساس ژنتیکی این اختلالات اثبات شده است و شناخت کنونی سرطان کولون اسپورادیک را ارتقاء بخشیده است (جدول ۷-۱۴).

پولیپوز آدنوماتوی خانوادگی

پولیپوز آدنوماتوی خانوادگی (FAP)، یک اختلال اتوزوم غالب است که با ظهور تعداد زیادی از آدنوم‌های کولورکتال در سنین نوجوانی آشکار می‌شود. این بیماری به وسیله موتاسیون‌هایی در ژن *Adenomatous polyposis coli* (APC) ایجاد می‌شود. تعداد حداقل ۱۰۰ پولیپ برای تشخیص *FAP* کلاسیک ضروری است، و به میزان هزاران هزار ممکن است وجود داشته باشند (شکل ۳۵-۱۴). به استثنای تعداد قابل توجه آنها، این تومورها از نظر ریخت‌شناسی از آدنوم‌های اسپورادیک غیرقابل افتراقند. آدنوکارسینوم کولورکتال در ۱۰۰٪ بیمارانی که FAP درمان نشده دارند، اغلب قبل از ۳۰ سالگی ایجاد می‌شود. در نتیجه، کولکتومی پروفیلاکتیک، درمان استاندارد برای افرادی است که موتاسیون‌های APC را دارند. هرچند، بیماران در خطر تظاهرات خارج روده‌ای بیماری، شامل بدخیمی در سایر مناطق باقی می‌مانند. موتاسیون‌های خاص APC با ایجاد سایر تظاهرات FAP نیز همراه است و توجیه‌کننده واریان‌هایی مانند سندرم گاردنر و سندرم تورکات هستند. علاوه بر پولیپ‌های روده‌ای، نماهای بالینی سندرم گاردنر - واریانی از FAP - ممکن است شامل: استئومای مندیبل، جمجمه، و استخوان‌های

موتاسیون‌هایی به میزان ۱۰۰۰ بیشتر از حد طبیعی، اکثراً در نواحی که حاوی سکانس‌های DNA با تکرار کوتاه هستند - که به آنها microsatellite DNA اطلاق می‌گردد - می‌شوند. ژنوم انسان، حاوی تقریباً ۱۰۰,۰۰۰-۵۰,۰۰۰ از این microsatellite‌هاست، که مستعد گسترش در حین تکثیر DNA هستند و شایع‌ترین محل‌های موتاسیون در HNPCC را تشکیل می‌دهند. پیامدهای نقایص ترمیم ناهمخوانی در نتیجه ناپایداری microsatellite بعداً در مبحث آدنوکارسینوم کولون بحث می‌شود.

آدنوکارسینوم

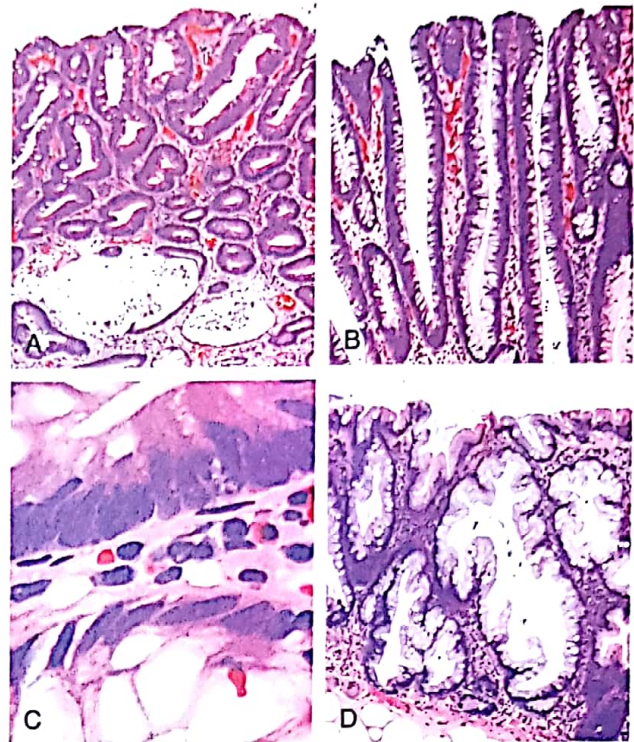
آدنوکارسینوم کولون، شایع‌ترین بدخیمی دستگاه گوارش است و مشارکت‌کننده اصلی در ناتوانی و مرگ و میر در کل دنیا است. برعکس، روده باریک - که ۷۵٪ از کل طول دستگاه گوارش را شامل می‌شود - محلی ناشایع برای تومورهای خوش‌خیم و بدخیم است. در بین تومورهای بدخیم روده باریک، آدنوکارسینوم‌ها و تومورهای کارسینوئید میزان بروز تقریباً یکسانی را دارند، که به دنبال آنها لنفوم و سارکوم قرار دارند.

اپیدمیولوژی

هر ساله در ایالات متحده، بیش از ۱۳۰,۰۰۰ مورد جدید و ۵۵,۰۰۰ مرگ و میر در نتیجه آدنوکارسینوم کولورکتال روی می‌دهد. این نشانگر تقریباً ۱۵٪ از تمامی مرگ و میرهای مرتبط با سرطان - تنها دومی نسبت به سرطان ریه - می‌باشد. شیوع سرطان کولورکتال، در سنین ۶۰ تا ۷۰ سالگی به اوج می‌رسد، و کمتر از ۲۰٪ از موارد قبل از ۵۰ سالگی روی می‌دهند. مردان، اندکی بیشتر از زنان درگیر می‌شوند. کارسینوم کولورکتال، در ایالات متحده، کانادا، استرالیا، نیوزلند، دانمارک، سوئد، و سایر کشورهای توسعه یافته شایع‌تر است. بروز این سرطان، به میزان ۳۰ برابر در هند، آمریکای جنوبی، و آفریقا کمتر می‌باشد. میزان بروز در ژاپن - که قبلاً بسیار پایین بود - هم‌اکنون به سطوح متوسطی افزایش یافته است (مشابه آنچه در انگلستان وجود دارد)، که احتمالاً در نتیجه تغییراتی در روش زندگی و رژیم غذایی است.

عوامل تغذیه‌ای که ارتباطی بسیار نزدیک با افزایش میزان سرطان کولورکتال دارند، شامل کاهش مصرف فیبر گیاهی غیرقابل هضم و افزایش مصرف کربوهیدرات‌ها و چربی‌های تصفیه شده می‌باشند.

علاوه بر تعدیل در رژیم غذایی، حفاظت شیمیایی دارویی، مورد توجه بسیار قرار گرفته است. مطالعات اپیدمیولوژیک



شکل ۳۴-۱۴. نمای بافت‌شناسی آدنوم‌های کولون. A. آدنوم توبولار با سطحی صاف و غددی گرد. در این مورد، اتساع و پارگی کریپتی - به همراه التهاب واکنشی - در قسمت تحتانی میدان دیده می‌شود. B. آدنوم ویلوس با بیرون‌زدگی‌های طویل و باریک که یادآور پرزهای روده باریک می‌باشند. C. سلول‌های پوششی دیسپلاستیک (بالا) به همراه افزایش نسبت هسته به سیتوپلاسم، هسته‌های هایپرکروماتیک و کشیده، و مطابق شدن کاذب هسته، با پوشش غیرنئوپلاستیک در پائین مقایسه کنید. D. آدنوم بدون پایه مضرس که توسط سلول‌های گابلت پوشیده شده است و نمای سیتولوژیک مشخصه دیسپلازی را ندارد. این ضایعه از پولیپ هایپرپلاستیک از طریق درگیری کریپت‌ها افتراق داده می‌شود. با پولیپ هایپرپلاستیک در شکل ۳۲-۱۴ مقایسه کنید.

HNPCC، سازوکارهای مسؤول اکثریت باقیمانده موارد اسپورادیک را روشن کرده است. HNPCC، در نتیجه موتاسیون‌های به ارث رسیده رده زایا در ژن‌هایی که پروتئین‌های مسئول شناسایی، برش، و ترمیم خطاهایی که در طول تکثیر DNA روی می‌دهند را کدگذاری می‌کنند، ایجاد می‌گردد. حداقل ۵ تا از چندین ژن ترمیم ناهمخوانی شناسایی شده‌اند، اما تعداد زیادی از موارد HNPCC، MSH2 یا MLH1 را درگیر می‌سازند. بیماران دچار HNPCC، یک ژن ترمیم DNA جهش‌یافته و یک آلل نرمال را به ارث می‌برند. وقتی که کپی دوم در اثر موتاسیون یا خاموشی (بی‌حرکتی) اپی‌ژنتیک گم می‌شود، نقایص در ترمیم ناهمخوانی باعث تجمع

جدول ۷-۱۴. طرح‌های شایع نئوپلازی کولورکتال خانوادگی و تک‌گیر

علت	نقص مولکولی	ژن هدف	انتقال	مناطق غالب	بافت‌شناسی
پولیپوز آدنوماتوی فامیلی (۷۰٪ از FAP)	مسیر APC/WNT	APC	اتوزوم غالب	هیچ	توبولار، ویلوس، آدنوکارسینوم تیپیک
پولیپوز آدنوماتوی فامیلی (۱۰٪ از FAP)	ترمیم ناهم‌خوانی DNA	MUTHY	هیچ، مغلوب	هیچ	آدنوم بدون پایه مضر، آدنوکارسینوم موسینی
سرطان کولورکتال ارثی غیرپولیپوزی	ترمیم ناهم‌خوانی DNA	MSH2 MLH1	اتوزوم غالب	سمت راست	آدنوم بدون پایه مضر، آدنوکارسینوم موسینی
سرطان کولون اسپورادیک (۸۰٪)	مسیر APC/WNT	APC	هیچ	سمت چپ	توبولار، ویلوس، آدنوکارسینوم تیپیک
سرطان کولون اسپورادیک (۱۰-۱۵٪)	ترمیم ناهم‌خوانی DNA	MSH2 MLH1	هیچ	سمت راست	آدنوم بدون پایه مضر، آدنوکارسینوم موسینی

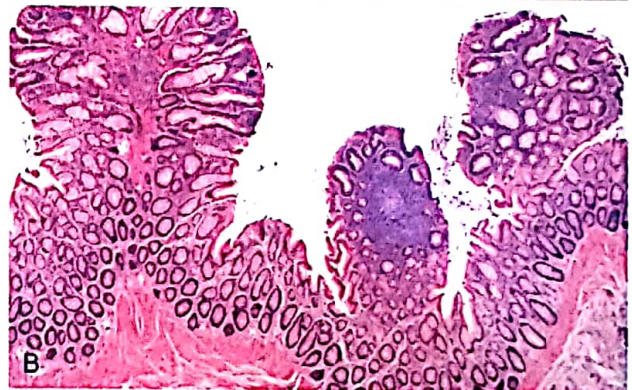
سازگار می‌باشد. فرض بر این است که این اثر از طریق مهار آنزیم سیکلوآکسیژناز ۲ (COX2) میانجی‌گری می‌شود، که در ۹۰٪ از کارسینوم‌های کولورکتال و ۴۰٪ تا ۹۰٪ از آدنوم‌ها به میزان بالا بیان می‌گردد و به عنوان عامل پیش‌برنده تکثیر پوششی خصوصاً در پاسخ به آسیب، شناخته شده است.

پاتوژنز

مطالعات کارسینوژنز کولورکتال، بینش‌های بنیادی را نسبت به سازوکارهای عمومی بروز سرطان ایجاد کرده‌اند. ترکیب رویدادهای مولکولی که باعث ایجاد آدنوکارسینوم کولون می‌شوند، ناهمگند و شامل ناهنجاری‌های ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی می‌باشند. "حداقل دو مسیر ژنتیکی متمایز توصیف شده‌اند، مسیر APC/ β -catenin که به عبارتی ساده‌تر، اختلالاتی هستند که باعث افزایش علامت‌دهی WNT می‌شوند و مسیر ناپایداری microsatellite که با نقایصی در ترمیم ناهم‌خوانی DNA همراه می‌باشند" (جدول ۷-۱۴ را رؤیت فرمائید). هر دو مسیر، تجمع پلکانی موتاسیون‌های متعددی را شامل می‌شوند، اما ژن‌های درگیر و سازوکارهایی که توسط آنها موتاسیون‌ها تجمع می‌یابند، متفاوتند. رویدادهای اپی‌ژنتیک - که شایع‌ترین آنها، خاموشی ژن القاء‌کننده متیلاسیون است - پیشروی در طول هر کدام از دو مسیر را تسریع می‌کنند.

● مسیر APC/ β -catenin. توالی کلاسیک آدنوم -

کارسینوم - که مسؤول ۸۰٪ از تومورهای کولون اسپورادیک است - به طور تیپیک، شامل موتاسیون زودرس ژن مهارکننده تومور APC در فرآیند نئوپلاستیک می‌باشد (شکل ۳۶-۱۴). هر دو نسخه ژن



شکل ۳۵-۱۴. پولیپوز آدنوماتوی فامیلی. A. صدها پولیپ کوچک کولون همراه با یک پولیپ برجسته وجود دارند (سمت راست). B. سه آدنوم توبولار در یک میدان میکروسکوپی واحد وجود دارند.

متعددی پیشنهاد کردند که اسپرین یا سایر NSAIDها، اثری محافظتی دارند. این مسئله با مطالعاتی که نشان می‌دهند بعضی از NSAIDها باعث پس‌رفت پولیپ‌ها در بیمارانی که FAP دارند و رکتوم آنها پس از کولکتومی در محل باقیمانده است،

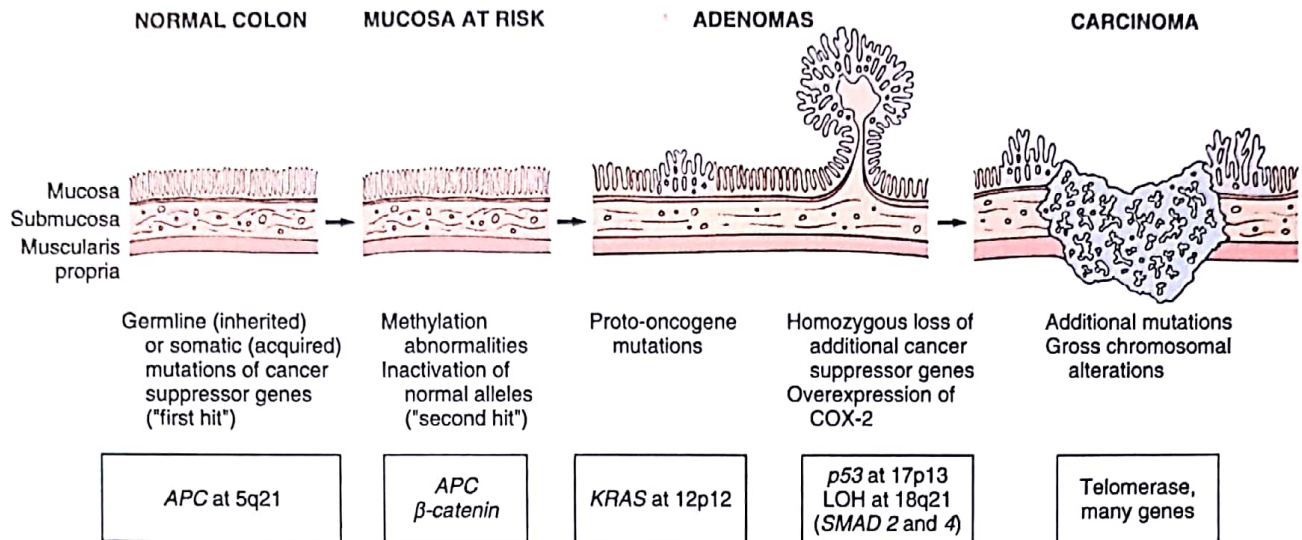
به آن ناپایداری **microsatellite** اطلاق می‌شود - به طور کلی، این موتاسیون‌ها خاموشند، زیرا به طور طبیعی **microsatellite**‌ها در مناطق غیرکدکننده مستقر می‌باشند، اما توالی‌های دیگری از **microsatellite**‌ها در مناطق حاوی ژن‌های کدکننده یا پیش برنده قرار دارند، که در تنظیم رشد سلولی - مانند آنهایی که گیرنده تیپ II $TGF-\beta$ و پروتئین پیش‌آپتوزی BAX را کدگذاری می‌کنند - دخیلند (شکل ۳۷-۱۴). از آنجایی که $TGF-\beta$ ، تکثیر سلول پوششی کولون را مهار می‌سازد، جهش‌های گیرنده تیپ دو $TGF-\beta$ می‌توانند منجر به رشد سلولی بدون کنترل شوند، در حالی که فقدان BAX، ممکن است بقای کلون‌هایی که از نظر ژنتیکی غیرطبیعی هستند را افزایش دهد. موتاسیون‌های انکوژن BRAF و خاموش‌سازی گروه‌های متمایزی از ژن‌ها در نتیجهٔ هایپرمتیلاسیون جزیره CpG، در سرطان‌های ناشی از نقایص ترمیم ناهمخوانی DNA نیز شایع می‌باشند. برعکس، به طور طبیعی، KRAS و TP53 جهش یافته نیستند. بنابراین، ترکیبی از ناپایداری **microsatellite**، جهش BRAF و متیلاسیون اهداف ویژه، مانند MLH1، شاخص این مسیر کارسینوژن است.

ریخت‌شناسی

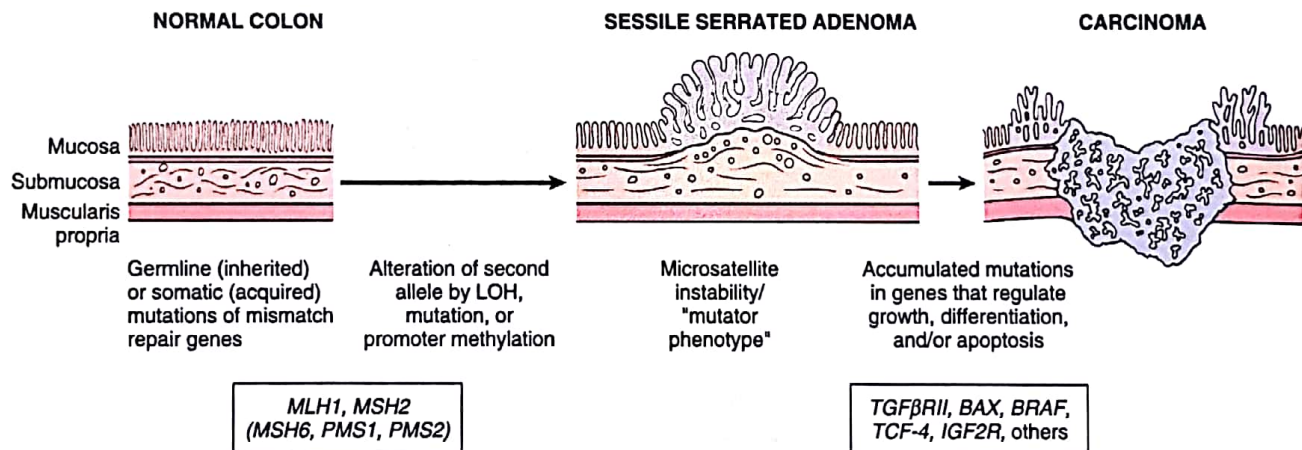
به طور کلی، آدنوکارسینوم‌ها تقریباً به نسبت مساوی در کل طول کولون پخش می‌شوند. **تومورهای پروگزیمال کولون، اغلب به صورت توده‌های پولیپوئید و اگزوفیتیک رشد می‌کنند، که در امتداد یک دیواره از سکوم و کولون صعودی که قطر زیادی دارند، گسترش می‌یابند، این تومورها، به ندرت انسداد ایجاد می‌کنند. برعکس، کارسینوم‌های کولون دیستال تمایل دارند ضایعاتی حلقوی باشند. که تنگی‌های شبیه حلقه دستمال سفره "napkin ring" و باریک‌شدگی لومن را ایجاد می‌کنند (شکل ۳۸-۱۴)، که گاهی تا مرز انسداد پیش می‌رود. هر دو شکل در طول زمان به درون دیواره روده رشد پیدا کرده و ممکن است به صورت توده‌های سخت قابل لمس باشند.** **مشخصات میکروسکوپی کلی آدنوکارسینوم‌های قسمت راست و چپ کولون، مشابه می‌باشد. اکثر تومورها، متشکل از سلول‌های استوانه‌ای بلندی هستند که به پوشش دیسپلاستیکی که در آدنوم‌ها یافت می‌شوند، شبیه می‌باشند (شکل ۳۹-۱۴). جزء مهاجم این تومورها، یک پاسخ دسموپلاستیک استرومایی قوی را برمی‌انگیزد، که مسئول**

APC باید از نظر عملکردی غیرفعال گردند - چه به وسیله موتاسیون و چه رویدادهای اپی‌ژنتیک - تا آدنوم‌ها ایجاد شوند. **APC، یک کلید تنظیم‌کننده منفی β -catenin - جزئی از مسیر علامت‌دهی WNT - است (فصل ۵).** به طور طبیعی پروتئین APC به β -catenin متصل می‌شود و تخریب آن را تحریک می‌کند. با از دست‌رفتن عملکرد APC، β -catenin تجمع می‌یابد و به داخل هسته جابجا می‌شود، جایی که رونویسی ژنهایی، مانند آنهایی که MYC و سیکلین D1 را کدگذاری می‌کنند، تحریک می‌کند و در نتیجه باعث تکثیر سلولی می‌گردد. موتاسیون‌های بعدی شامل موتاسیون‌های فعال‌کننده KRAS، که رشد را نیز تحریک کرده و از آپتوز جلوگیری می‌کنند، متعاقباً اضافه می‌شوند. این نتیجه که موتاسیون KRAS یک رویداد تأخیری است، با مشاهدهٔ این موتاسیون‌ها در کمتر از ۱۰٪ از آدنوم‌های قطر زیر ۱ سانتی‌متر، در ۵۰٪ از آدنوم‌های با قطر بیش از ۱ سانتی‌متر، و در ۵۰٪ از آدنوکارسینوم‌های مهاجم حمایت می‌گردد. پیشرفت نئوپلاسم با جهش در سایر ژن‌های سرکوب‌کننده تومور مانند آنهایی که SMAD2 و SMAD4 را کدگذاری می‌کنند - که مؤثر بر علامت‌دهی $TGF-\beta$ هستند - همراه است. از آنجایی که به طور طبیعی علامت‌دهی $TGF-\beta$ ، چرخهٔ سلولی را مهار می‌کند، فقدان این ژن‌ها ممکن است موجب رشد سلولی بدون توقف شوند. ژن سرکوبگر TP53، در ۷۰٪ تا ۸۰٪ از سرطان‌های کولون جهش یافته است، اما به طور ناشیایی در آدنوم‌ها درگیر می‌شود، که مطرح‌کننده این مسئله است که موتاسیون‌های TP53 نیز در مراحل دیررس پیشروی تومور روی می‌دهند. از دست‌رفتن عملکرد TP53 و سایر ژن‌های سرکوبگر تومور، اغلب در اثر حذف کروموزومی - که ناپایداری کروموزومی را به عنوان شاه‌علامت مسیر β -catenin APC نشان می‌دهد - ایجاد می‌شوند. به طور جایگزین، ژن‌های سرکوبگر تومور ممکن است به وسیله متیلاسیون جزایر CpG - ناحیهٔ 5' از بعضی از ژن‌ها که اکثراً شامل نقطه شروع پیش‌برنده و رونویسی می‌باشد - خاموش گردند. زمانی که ضایعات پیشرفته‌تر می‌شوند، بیان تلومراز نیز افزایش می‌یابد.

● **مسیر ناپایداری **microsatellite**. در بیماران دارای اختلال ترمیم ناهمخوانی DNA (به علت فقدان ژن‌های ترمیم ناهمخوانی، که قبلاً بحث گردید)، موتاسیون‌ها در تکرارهای **microsatellite** تجمع می‌یابند - موقعیتی که**



شکل ۱۴-۳۶. تغییرات ریخت‌شناسی و مولکولار در توالی آدنوم-کارسینوم. فرض بر این است که از دست رفتن یک نسخه طبیعی از ژن سرکوبگر تومور APC، در اوایل روی می‌دهد. افراد ممکن است با یک آلل جهش‌یافته به دنیا بیایند، که آنها را برای ایجاد سرطان کولون بسیار مستعد می‌سازد، یا غیرفعال شدن APC به صورت دیررس در طول عمر روی می‌دهد. براساس فرضیه نادنسون، این "ضربه اولیه" است. از دست رفتن کپی سالم APC هم به دنبال می‌آید (ضربه دوم). سایر جهش‌ها، شامل KRAS، SMAD4، SMHD2 و ژن سرکوبگر تومور TP53، باعث ظهور کارسینوم، که در آنها جهش‌های اضافی روی می‌دهد، می‌شوند. اگرچه، ممکن است یک توالی زمانی در این تغییرات ارجحیت داشته باشد، این اثر تجمعی جهش‌ها است که بیشتر از ترتیب وقوع آنها اهمیت اساسی دارد.



شکل ۱۴-۳۷. تغییرات مورفولوژیک و مولکولار در مسیر ترمیم ناهمخوانی کارسینوژن کولون. نقایص در ژن‌های ترمیم ناهمخوانی باعث بی‌ثباتی microsatellite می‌شوند و به تجمع جهش‌ها در ژن‌های بی‌شماری اجازه می‌دهند، اگر این جهش‌ها، ژن‌هایی را که در بقای سلولی و تکثیر دخیلند، متأثر سازد، ممکن است سرطان ایجاد شود. LOH: Loss of Heterozygosity.

تظاهرات بالینی

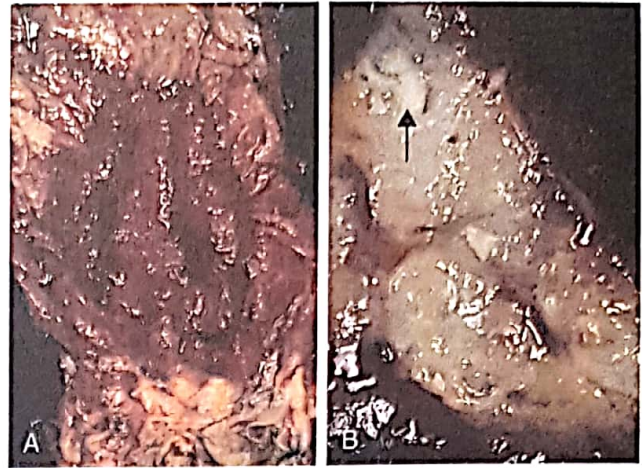
در دسترس بودن غربالگری آندوسکوپی همراه با آگاهی از این نکته که اکثر کارسینوم‌ها از درون آدنوم‌ها برمی‌خیزند، فرصتی بی‌همتا برای پیشگیری از سرطان به وجود آورده است. متأسفانه، سرطان‌های کولورکتال به صورت موزیانه و بی‌سر و صدایی ایجاد می‌شوند و بنابراین ممکن است برای دوره‌های طولانی شناسایی نشوند. کانسره‌های سکوم و سایر کانسره‌های قسمت راست کولون، اکثر اوقات از طریق ظهور خستگی و ضعفی که

قوام اختصاصی سخت آنها می‌باشد. بعضی از تومورهای با تمایز پایین، غدد کمی را تشکیل می‌دهند (شکل B ۱۴-۳۹). سایرین، ممکن است موسین فراوانی را تولید کنند که داخل دیواره روده تجمع می‌یابد، و اینها پیش‌آگهی ضعیفی دارند. تومورها، ممکن است حاوی سلول‌های حلقه انگشتی نیز باشند که به آنها شبیهند که در سرطان معده وجود دارند (شکل C ۱۴-۳۹).

محل برای ضایعات متاستاتیک است (شکل C ۴۰-۱۴). رکتوم، از طریق مسیر جریان خون پورت درناژ نمی‌شود، و متاستاز ناشی از کارسینوم‌های ناحیه آنوس، اغلب کبد را دور می‌زند.

خلاصه

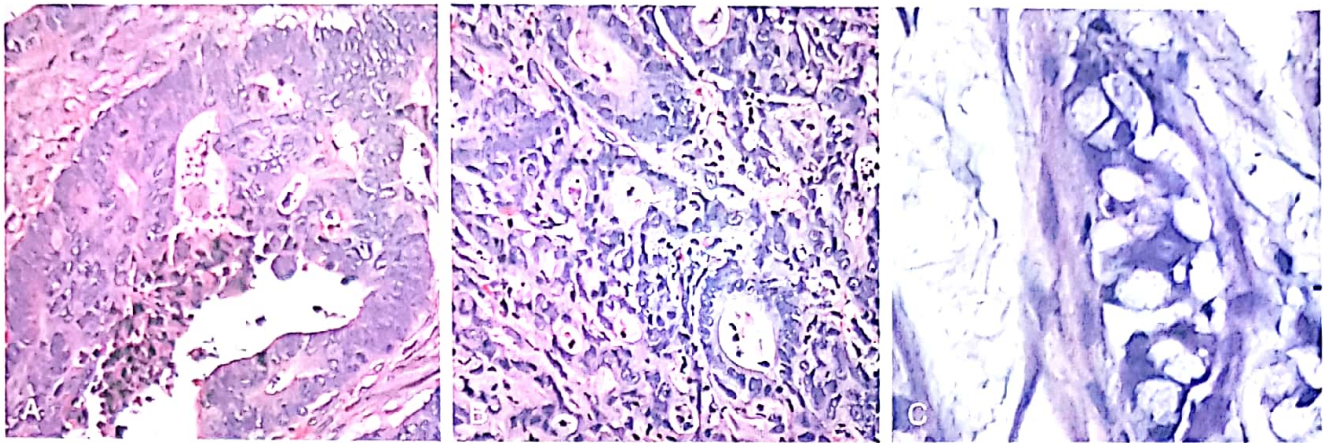
- پولیپ‌های کولون، آدنوم‌ها و آدنوکارسینوم‌ها
- پولیپ‌های روده، به صورت غیر نئوپلاستیک یا نئوپلاستیک طبقه‌بندی می‌شوند. پولیپ‌های غیر نئوپلاستیک، به عنوان التهابی، هامارتومی، یا هایپرپلاستیک تعریف می‌شوند.
- پولیپ‌های التهابی، در نتیجه چرخه‌های مزمنی از آسیب و ترمیم به وجود می‌آیند.
- پولیپ‌های هامارتومی، به صورت اسپورادیک یا به صورت بخشی از بیماری‌های ژنتیکی روی می‌دهند. در مورد اخیر، اینها اغلب با افزایش خطر بدخیمی همراهند.
- پولیپ‌های هایپرپلاستیک، تکثیرهای اپی‌تلیال خوش‌خیمی هستند که اکثراً در کولون چپ و رکتوم یافت می‌شوند. آنها برخلاف پولیپ‌های هایپرپلاستیک معده، منشأ واکنشی ندارند. ظرفیت بدخیمی ندارند؛ و باید از آدنوم‌های بدون پایه مضرس افتراق داده شوند.
- پولیپ‌های اپی‌تلیال نئوپلاستیک خوش‌خیم روده‌ها، آدنوم خوانده می‌شوند. نمای مشخصه این ضایعات، که پیش‌ساز آدنوکارسینوم‌های کولون هستند - دیسپلازی سیتولوژی است.
- برخلاف آدنوم‌های سنتی، آدنوم‌های بدون پایه مضرس فاقد دیسپلازی سیتولوژی بوده و نماهای ریخت‌شناسی مشترکی با پولیپ‌های هایپرپلاستیک دارند.
- پولیپوز آدنوماتوی فامیلی (FAP) و سرطان کولورکتال غیر پولیپوزی ارثی (HNPCC)، شایع‌ترین اشکال سرطان خانوادگی کولون هستند. FAP در اثر موتاسیون‌های APC ایجاد می‌شود، و به طور معمول، بیماران بیش از ۱۰۰ آدنوم دارند و سرطان کولون قبل از ۲۰ سالگی در آنها ایجاد می‌شود.
- HNPCC در نتیجه جهش‌هایی در ژن‌های ترمیم ناهمخوانی DNA ایجاد می‌شود، بیماران دچار HNPCC، پولیپ‌های کمتری دارند و سرطان در آنها در سن بالاتری نسبت به آنچه در بیماران FAP معمول است روی می‌دهد، اما به نسبت بیماران دچار سرطان کولون اسپورادیک در سن پایین‌تری بروز می‌یابد.
- FAP و HNPCC مثال‌هایی از دو مسیر مجزای تغییر شکل بدخیمی هستند، هر دوی اینها با سرطان اسپورادیک کولون مرتبط هستند.



شکل ۳۸-۱۴. کارسینوم کولورکتال. A. سرطان رکتوم حلقوی و زخمی. به مخاط مقعد در پایین تصویر توجه کنید. B. سرطان کولون سیگموئید، که به داخل موسکولاریس پروپریا تهاجم کرده است و در داخل بافت چربی ساب‌سروزال وجود دارد (چپ). مناطقی از نکروز گچی داخل دیواره کولون وجود دارد (پیکان).

در نتیجه آنمی فقر آهن ایجاد می‌شود، توجه را به خود جلب می‌سازند. بنابراین، این یک اصل پزشکی است که علت اصلی آنمی فقر آهن در مردان مسن و زنان یائسه، سرطان دستگاه گوارش است تا خلافش ثابت شود. آدنوکارسینوم‌های کولورکتال در قسمت چپ ممکن است خون مخفی، تغییرات در اجابت مزاج یا کرامپ ربع تحتانی چپ را ایجاد کنند.

اگرچه تمایز ضعیف و طرح بافت‌شناسی موسینی با پیش‌آگهی بدی همراهند، دو تا از مهمترین عوامل تعیین پیش‌آگهی عمق تهاجم و وجود یا عدم وجود متاستاز غدد لنفاوی می‌باشند. تهاجم به موسکولاریس پروپریا، به طور قابل توجهی در کاهش بقا سهمیم است که در صورت وجود متاستاز به غدد لنفاوی بیشتر هم کاهش می‌یابد (شکل A ۴۰-۱۴). این عوامل، در ابتدا به وسیله Kirklin و Dukes شناخته شدند و هسته طبقه‌بندی TNM (Tumor-node-metastasis) (جدول ۸-۱۴) و سیستم مرحله‌بندی (جدول ۹-۱۴) را توسط کمیته مشترک آمریکایی برای سرطان تشکیل دادند. به هر حال، صرف نظر از مرحله بیماری، بعضی بیماران دارای تعداد اندک متاستاز، برای سال‌ها پس از برداشتن ندول‌های توموری دوردست خوبند. این مشاهده، بار دیگر بر ناهمگنی مولکولی و بالینی کارسینوم‌های کولورکتال تأکید دارد. متاستازها، ممکن است غدد لنفاوی ناحیه‌ای، ریه‌ها (شکل B ۴۰-۱۴)، و استخوان‌ها را درگیر سازند، اما به علت درناژ پورت، کبد شایع‌ترین



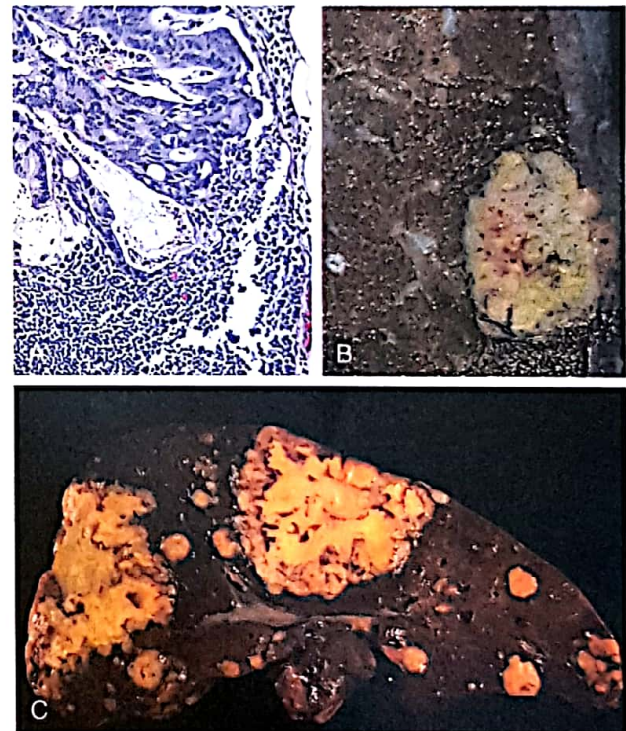
شکل ۳۹-۱۴. نمای بافت‌شناسی کارسینوم کولورکتال. A. آدنوکارسینوم کاملاً تمایز یافته. به هسته‌های کشیده و هاپرکروماتیک توجه کنید. بقایای نکروتیک - که در لومن غده وجود دارند - تیپیک می‌باشند. B. آدنوکارسینوم با تمایز ضعیف، غدد اندکی را تشکیل می‌دهد، اما به میزان زیادی از ارتشاح آشیانه‌های سلول‌های توموری تشکیل شده است. C. آدنوکارسینوم موسینی همراه سلول‌های حلقه انگشتری و تجمعات موسینی خارج سلولی.

جدول ۸-۱۴. طبقه‌بندی TNM (Tumor-node-metastasis) AJCC

برای کارسینوم کولورکتال

نامگذاری	شرح
تومور	
Tis	دیسپلازی درجا یا کارسینوم داخل مخاطی
T ₁	تومور به زیر مخاط تهاجم می‌کند.
T ₂	تومور به موسکولاریس پروپریا تهاجم می‌کند اما از میان آن نمی‌گذرد.
T ₃	تومور از میان موسکولاریس پروپریا تهاجم می‌کند.
T ₄	تومور به ارگان‌های مجاور یا پیریتوان احشایی تهاجم می‌کند.
غدد لنفاوی ناحیه‌ای	
N _x	غدد لنفاوی قابل ارزیابی و سنجش نمی‌باشند.
N ₀	هیچ متاستازی به غدد لنفاوی ناحیه‌ای وجود ندارد.
N ₁	متاستاز به ۱ تا ۳ غدد لنفاوی وجود دارد.
N ₂	متاستاز در ۴ یا تعداد بیشتری از غدد لنفاوی وجود دارد.
متاستاز دوردست	
M _x	متاستاز دوردست، قابل ارزیابی نیست.
M ₀	هیچ متاستاز دوردستی وجود ندارد.
M ₁	متاستاز دوردست یا بذریاشی در ارگان‌های شکمی وجود دارد.

AJCC: American Joint Committee on Cancer



شکل ۴۰-۱۴. کارسینوم متاستاتیک کولورکتال. A. متاستاز به غدد لنفاوی. به ساختارهای غددی داخل سینوس زیر کپسولی توجه کنید. B. ندول منفرد زیر پلور ناشی از متاستاز کارسینوم کولورکتال به ریه. C. کبد، حاوی دو متاستاز بزرگ و تعداد زیادی متاستاز کوچکتر است. به نکروز مرکزی داخل متاستازها توجه کنید.

● بخش عمده‌ای از سرطان‌های کولون، آدنوکارسینوم هستند. از مهمترین فاکتورهای تعیین پیش‌آگهی، عمق تهاجم و وجود یا عدم وجود متاستاز غدد لنفاوی است.

جدول ۹-۱۴. مرحله بندی و بقای سرطان کولورکتال براساس AJCC

مرحله	معیارهای TNM	میزان بقای ۵ ساله (%)
I	T ₁ و T ₂	۷۴
II	T ₃	۶۷
IIA	T ₄	۵۹
IIB	T ₁ و T ₂	۷۳
IIIC	T ₃ و T ₄	۴۶
IV	هر T	۲۸
	هر N	۶

مرحله بندی سرطان کولورکتال بر پایه طبقه بندی TNM (جدول ۸-۱۴) انجام می شود. به عنوان مثال، تومور T₃ بدون متاستاز غددی یا دور دست، به عنوان stage IIA طبقه بندی می شود و دارای بقای ۵ ساله ۶۷٪ می باشد.

AJCC: American Joint Committee on Cancer

آپاندیس

سنگ مانند و کوچکی از مدفوع، یا فکالیت، یا با شیوع کمتر، سنگ صفراوی، تومور، یا توده ای از کرم ها همراه است. آسیب ایسکمیک و استاز محتویات مجرا که به تکثیر باکتری ها کمک می کنند، محرک پاسخ های التهابی شامل ادم بافتی و انفیلتراسیون نوتروفیلی در مجرا، دیواره عضلانی و بافت های نرم اطراف آپاندیس هستند.

آپاندیس، یک دیورتیکول واقعی و طبیعی سکوم است. مانند هر دیورتیکولی، آپاندیس هم برای التهاب حاد و مزمن مستعد است، و آپاندیسیت حاد، وضعیت نسبتاً شایعی است. سایر ضایعات، شامل تومورها، نیز ممکن است در آپاندیس روی دهند، اما شیوع کمتری دارند.

آپاندیسیت حاد

آپاندیسیت حاد، در نوجوانان و جوانان شایع تر است، اما در هر سنی ممکن است روی دهد. خطر بروز آپاندیسیت در کل عمر، ۷٪ است؛ مردان به میزان کمی بیشتر از زنان درگیر می شوند. علیرغم شیوع آپاندیسیت حاد، اثبات تشخیص قبل از جراحی، مشکل می باشد، و این وضعیت ممکن است با لنفادنیت مزانتریک (اغلب ثانویه به عفونت تشخیص داده نشده یرسینیا یا انتروکولیت ویروسی)، سالپنژیت حاد، حاملگی خارج رحمی، میتل اشمرز (mittelschmerz) (درد مرتبط با تخمک گذاری)، و دیورتیکولیت مکل اشتباه گردد.

ریخت شناسی

در آپاندیسیت حاد اولیه، عروق زیر سروزی محتقن هستند، و انفیلتراسیون نوتروفیلی متوسطی در اطراف عروق در بین تمامی لایه های جداری وجود دارد. واکنش التهابی، سروز طبیعی درخشان را به سطحی کدر، با نمای گرانولار و اریتماتو تغییر شکل می دهد. اگرچه، نوتروفیل های مخاطی و زخم های سطحی موضعی، اغلب وجود دارند، این یافته ها اختصاصی نیستند، و تشخیص آپاندیسیت حاد نیازمند انفیلتراسیون نوتروفیلی موسکولاریس پروپریاست. در موارد شدیدتر، آبسه های موضعی ممکن است درون دیواره تشکیل شوند (آپاندیسیت حاد چرکی)، و اینها حتی ممکن است به مناطق بزرگی از زخم های خونریزی دهنده تبدیل شده و نکروز گانگرنی که به سروز گسترش می یابد، آپاندیسیت حاد گانگرنی را به وجود می آورد، که اغلب پس از آن پاره شدن و پریتونیت چرکی ایجاد می شود.

پاتوژنز

به نظر می رسد که آپاندیسیت حاد به وسیله افزایش پیشرونده در فشار داخل مجرای که خروج وریدی را مختل می سازد، آغاز می شود. در ۵۰٪ تا ۸۰٪ از موارد، آپاندیسیت حاد با انسداد مجرای آشکار، معمولاً به وسیله یک توده

سادگی ناشی از یک آپاندیس مسدود که حاوی موسین سخت شده است باشد یا ممکن است پیامدی از سیست آدنوم (*cystadenoma*) موسینی یا سیست آدنوکارسینوم موسینی باشد. در مورد اخیر، تهاجم از میان دیواره آپاندیس می تواند باعث کاشته شدن داخل پریتون و گسترش گردد. در زنان، ایمپلنت های صفاقی ایجاد شده ممکن است با تومورهای تخمدانی موسینی اشتباه شوند. در موارد بسیار پیشرفته، شکم با موسین نیمه جامد چسبیده پر می شود، وضعیتی که به آن سودومیگزوم صفاقی (*pseudomyxoma peritonei*) اطلاق می گردد، این بیماری منتشر داخل صفاقی ممکن است برای سال ها از طریق جراحی کاهش حجم مکرر تحت کنترل قرار گیرد اما در اکثر موارد، نهایتاً کشنده است.

خلاصه

آپاندیس

- آپاندیسیت حاد، در کودکان و بزرگسالان شایع تر است. به نظر می رسد که به وسیله افزایش فشار داخل مجرای متعاقب انسداد مجرای آپاندیس، که خروج وریدی را مختل می سازد، آغاز شود.
- شایع ترین تومور آپاندیس، کارسینوئید است.
- تظاهر بالینی آدنوکارسینوم آپاندیس از آنچه در آپاندیسیت حاد وجود دارد قابل افتراق نمی باشد.

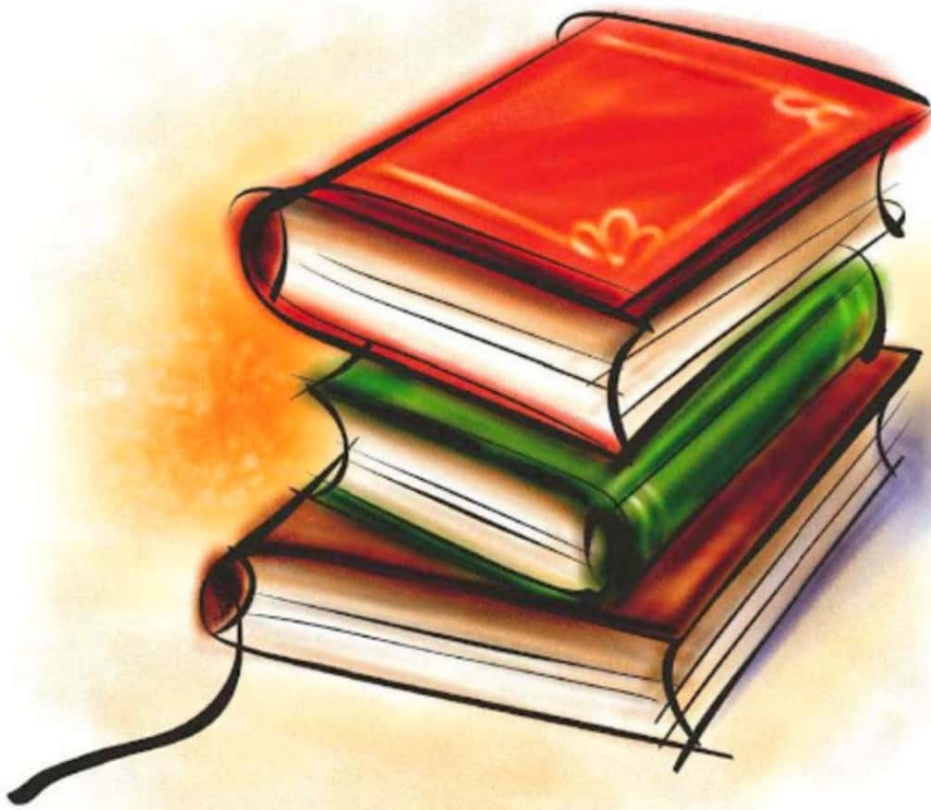
تظاهرات بالینی

به طور معمول، آپاندیسیت حاد اولیه دردی در اطراف ناف به وجود می آورد که نهایتاً در ربع تحتانی راست لوکالیزه می شود، و با تهوع، استفراغ، تب درجه پائین و افزایش خفیفی در تعداد سلول های سفید محیطی دنبال می شود. یافته فیزیکی کلاسیک، علامت مک بورنی است، تندرین عمقی که در موقعیت $\frac{2}{3}$ فاصله از ناف تا خار ایلایک فوقانی قدامی راست قرار دارد (نقطه مک بورنی). این علائم و نشانه ها، اغلب وجود ندارند، که در نتیجه در تشخیص بالینی اشکال به وجود می آید.

تومورهای آپاندیس

شایع ترین تومور آپاندیس، کارسینوئید است. معمولاً، به طور تصادفی در زمان جراحی یا بررسی آپاندیس قطع شده، کشف می گردد. این بدخیمی، در اکثر اوقات نوک دیستال آپاندیس را درگیر می سازد، جایی که یک تورم توپر تا قطر ۲ تا ۳ سانتی متر را به وجود می آورد. اگرچه، گسترش داخل جداری و سراسر جداری ممکن است آشکار باشد، متاستاز به عقده لنفاوی خیلی غیرمعمول است، و انتشار دوردست به طور استثنایی نادر است. آدنوم های مرسوم یا آدنوکارسینوم های غیرتولیدکننده موسین نیز در آپاندیس روی می دهند و باعث انسداد و بزرگی می گردند که تغییرات آپاندیسیت حاد را تقلید می کنند. موکوسل - یک آپاندیس دیلاته که با موسین پر شده است - می تواند به

بزرگ ترین ربات منابع پزشکی



t.me/medical_jozveh_bot



برای دانلود کتاب های بیشتر به آدرس بالا مراجعه کنید

کبد، کیسه صفرا و مجاری صفراوی

مطالب فصل

تومورها و ندول‌های کبدی تومورهای خوش خیم ضایعات پیش‌ساز کارسینوم سلول کبدی کارسینوم سلول کبدی (HCC) اختلالات کیسه صفرا و مجاری صفراوی خارج کبدی بیماری‌های کیسه صفرا کوله‌لیتiaz (سنگ صفراوی) کوله‌سیستیت بیماری‌های مجاری صفراوی خارج کبدی کلدوکولیتiaz و کلانژیت سیروز صفراوی ثانویه آترزی صفراوی تومورها کارسینوم کیسه صفرا کلانژیوکارسینوم	استئاتوز بیماری‌های کلستاتیک کبد کلستاز نوزادی کلستاز ناشی از سپسیس سیروز صفراوی اولیه کلانژیت اسکروزان اولیه کلستاز ناشی از دارو/ توکسین بیماری‌های متابولیک ارثی هموکروماتوز بیماری ویلسون کمبود α_1 - آنتی‌تریپسین اختلالات گردش خون اختلال جریان خون ورودی به داخل کبد اختلال جریان خون در داخل کبد انسداد جریان خون خروجی از کبد سایر بیماری‌های التهابی و عفونی آبسه‌های کبد بیماری گرانولوماتوز	کبد سندرم‌های بالینی نارسایی کبدی یرقان و کلستاز انسفالوپاتی کبدی سیروز افزایش فشارخون پورت شانت پورتی - سیستمیک بیماری‌های کبدی ناشی از دارو یا سموم هپاتیت حاد و مزمن هپاتیت ویروسی سایر عفونت‌های ویروسی کبد هپاتیت خودایمن آسیب ناشی از دارو/ توکسین تقلیدکننده هپاتیت بیماری کبد چرب الکلی و غیرالکلی بیماری کبدی ناشی از الکلی بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) آسیب ناشی از دارو/ توکسین همراه با
---	---	--

کبد

کبد در ارجحیت قرار داده شده زیرا کبد بیشترین نقش را در فیزیولوژی طبیعی دارد و توسط انواع متنوع‌تری از بیماری‌ها تحت تأثیر قرار می‌گیرد.
در چهار راه بین دستگاه گوارش و باقی بدن، کبد نقش

کبد و مجاری صفراوی و کیسه صفرا همراه آن به جهت مجاورت آناتومیکی و ارتباط نزدیک اعمال آنها با یکدیگر و تظاهرات بالینی مشترک در بعضی بیماری‌های درگیرکننده این ارگان‌ها، با هم در نظر گرفته می‌شوند. در این فصل، بحث درباره

جدول ۲-۱۵. ارزیابی آزمایشگاهی بیماری کبد

گروه تست	اندازه گیری سرمی
تمامیت سلولهای کبدی	آنزیمهای سیتوزولیک سلولهای کبدی* آسپاراتات آمینوترانسفراز سرمی (AST) آلانین آمینوترانسفراز سرمی (ALT) لاکتات دهیدروژناز سرمی (LDH)
عملکرد ترشحی صفراوی	مواد مترشح در صفرا* بیلی روبین سرمی توتال: غیرکونژوگه به اضافه کونژوگه مستقیم: فقط کونژوگه دلتا: وصل به آلبومین با پیوند کوالانسی بیلی روبین ادرار اسیدهای صفراوی سرم آنزیمهای غشاء پلاسمایی* (ناشی از صدمه به کانالیکول صفراوی) آلکال فسفاتاز سرمی ۵-گلو تامیل ترانس پیپتیداز سرمی ۵-نوکلئوتیداز سرمی
عملکرد سلولهای کبدی	پروتئینهای مترشحه بداخل خون آلبومین سرمی** زمان پروترومبین* (فاکتور V و VII و X و پروترومبین، فیبرینوژن) متابولیسم سلولهای کبدی آمونیاک سرمی* آزمون تنفسی آمینوپیرین (دمتیلایسون کبدی) حذف گالاکتوز (تزریق داخل سیاهرگی)

شایع ترین آزمایشات به خط ایتالیک هستند.

* افزایش، بیانگر بیماری کبدی است.

** کاهش، بیانگر بیماری کبدی است.

متابولیک ناشی از نارسایی کبدی را تحمل کند تقریباً بازسازی کامل، اتفاق می افتد. ذخیره کارکردی و ظرفیت بازسازی کبد تا حدودی اثرات بالینی ناشی از صدمات کبد را در مراحل ابتدایی جبران می کند. با این وجود با پیشرفت بیماری منتشر یا صدمه قابل توجه به گردش خون یا جریان صفرا، عواقب ناشی از عملکرد نادرست کبد می تواند شدید یا حتی برای زندگی تهدیدآمیز باشد.

سندرم های بالینی

سندرم های بالینی اصلی بیماری کبدی عبارتند از نارسایی کبدی، سیروز، هیپرتانسیون پورت و کلستاز. هر کدام از اینها تظاهرات بالینی مشخصی دارند (جدول ۱-۱۵) و با کمک مجموعه ای از

جدول ۱-۱۵. نتایج بالینی بیماری کبدی

نشانه های مشخصه اختلال عملکرد شدید کبدی
یرقان و کلستاز هیپوآلبومینمی هیپرامونمی هیپوگلیسمی اریتم کف دست آنزیم های عنکبوتی هیپوگنادیسم ژنیکوماستی کاهش وزن تحلیل عضله
افزایش فشارخون پورت همراه با سیروز
آسیت یا بدون پریتونیت باکتریال خودبخودی اسپلنومگالی واریس های مری هموروئید کاپوت مدوزا - پوست شکم
عوارض نارسایی کبدی
کواگولوپاتی انسفالوپاتی کبدی سندرم کبدی - کلیوی افزایش فشارخون بابی - ریوی سندرم کبدی - ریوی

مهمی را در حفظ هومئوستاز متابولیک بدن ایفا می کند. این امر شامل پردازش اسید آمینه های غذایی، کربوهیدرات ها، لیپیدها و ویتامین ها، ساخت پروتئین های سرم و مسمومیت زدایی و دفع سم و مواد بیولوژیک بیگانه از طریق صفراست. بنابراین، تعجب آور نیست که کبد نسبت به انواع مختلف آسیب های متابولیک، سمی، میکروبی و خونی حساس باشد. در بعضی اوقات بیماری به طور اولیه در کبد دیده می شود. در سایر موارد درگیری ثانویه اغلب در زمینه به بیماری های شایع در انسان مثل نارسایی قلبی، دیابت و عفونت های خارج کبدی است.

کبد دارای ذخیره عملکردی بسیار زیادی بوده و بازسازی در تمام بیماری های کبدی به جز انواع بسیار برق آسا دیده می شود. در یک فرد طبیعی برداشتن ۶۰٪ کبد با جراحی، اختلال کبدی جزئی یا موقت را ایجاد می کند و توده کبدی در عرض ۶-۴ هفته نوسازی می شود. وقتی نکرز وسیع سلول های کبدی رخ دهد، در صورتی که بیمار بتواند آسیب متابولیک ناشی از نارسایی

تظاهرات بالینی

بدون توجه به علت بیماری، علائم بالینی نارسایی کبدی ناشی از بیماری مزمن کبدی بسیار شبیه بهم است. یرقان تقریباً یک یافته ثابت است. اختلال ساخت و ترشح آلبومین توسط کبد منجر به هیپوآلبومینمی می شود، که باعث خیز محیطی می گردد. هیپرمونمی به علت نقص در عملکرد چرخه اوره در کبد اتفاق می افتد. علائم و نشانه های بیماری مزمن شامل اریتم کف دست (واکنش ناشی از اتساع موضعی عروق) و آژریوم های عنکبوتی پوست هستند. هر آژیوم یک آرتریول مرکزی متسع و ضربان دار است که از آن رگ های کوچک منشعب می شوند. در آقایان متابولیسم مختل استروژن و هایپراستروژنی نیز می تواند باعث هیپوگنادیسم و ژنیکوماستی شود. نارسایی حاد کبدی می تواند با یرقان یا انسفالوپاتی تظاهر کند، ولی مشخصاً در معاینه بالینی، علائم بیماری مزمن کبدی وجود ندارند.

نارسایی کبدی بنا به دلایل بسیاری یک بیماری مرگبار است. تجمع متابولیت های سمی می تواند اثرات گسترده ای داشته باشد و بیماران بسیار مستعد به نارسایی چندین عضو می شوند. بنابراین، نارسایی تنفسی با پنومونی و سپسیس می تواند منجر به نارسائی کلیوی شده و بنابراین زندگی بسیاری از بیماران دچار نارسائی کبدی را به خطر اندازد. به خاطر اختلال در ساخت کبدی عوامل انعقادی خون، اختلال انعقادی بوجود می آید. تمایل به خونریزی حاصله ممکن است منجر به خونریزی وسیع گوارشی و خونریزی در نقاط دیگر شود. جذب روده ای خون بار متابولیکی را بر کبد تحمیل کرده که شدت نارسایی کبدی را بیشتر می کند.

چشم انداز نارسائی کبدی وسیع مخصوصاً در مبتلایان به بیماری مزمن کبدی، بسیار خطرناک بوده و یک سیر سریع پیشرونده امری معمولی است. مرگ در عرض چند هفته تا چند ماه در ۸۰٪ موارد اتفاق می افتد. ممکن است حدود ۴۰٪ مبتلایان به نارسایی حاد کبد، خودبخود بهبود یابند. هر چند، پیوند کبد در نارسایی حاد یا مزمن می تواند علاج بخش باشد. شرایط منجر به ناتوانی شدید و مرگ و میر متعاقب آن ناشی از بیماری کبدی شدید بعداً بحث می شوند.

یرقان و کلاستان

زردی از احتباس صفرا ناشی می شود. تولید صفرای کبدی دو هدف عمده را تعقیب می کند. اول، صفرا مسیر اولیه برای دفع بیلی روبین، کلسترول اضافی، و مواد بیولوژیک بیگانه که میزان حلالیت در آب آنها برای دفع از ادرار ناکافی است را برعهده دارد.

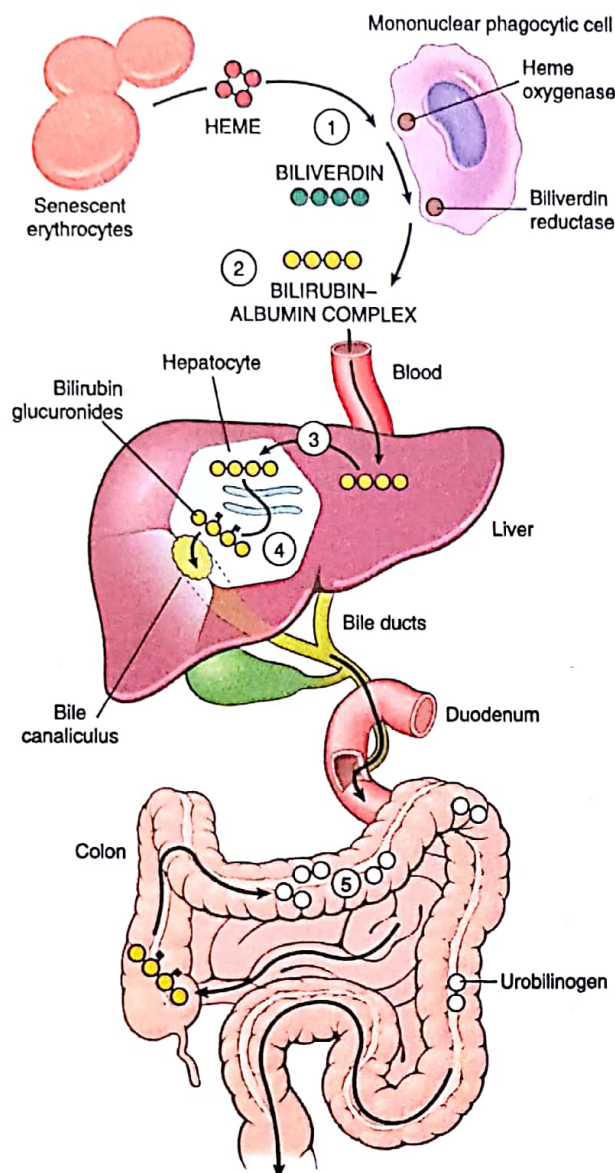
آزمایشات ارزیابی می شوند (جدول ۲-۱۵)، بیوپسی کبد روش استاندارد طلایی تشخیص است.

نارسایی کبدی

شدیدترین نتیجه بالینی بیماری کبدی نارسایی آن است. نارسایی اغلب آخرین مرحله صدمه پیشرونده به کبد است، چه توسط تخریب غافلگیرانه و بی سر و صدای هپاتوسیت ها و چه توسط حمله های مکرر علامت دار ناشی از صدمه پارانشیمی. در موارد کمتری، نارسایی کبد ناشی از تخریب سریع و وسیع بافت کبدی می باشد. صرف نظر از علت، ۹۰-۸۰٪ عملکرد کبد باید از بین برود تا نارسایی کبدی ایجاد شود. در بسیاری از موارد، رخداد وضعیت دیگری که کار کبد را افزایش دهد، موازنه را به سمت نارسا شدن کبد پیش می برد. این بیماری ها شامل عفونت های سیستمیک، اختلالات الکترولیتی، جراحی های بزرگ، نارسایی قلبی و خونریزی دستگاه گوارش است.

طرح های آسیبی که باعث نارسایی کبدی می شوند، به سه دسته تقسیم می گردند:

- نارسایی حاد کبد به همراه نکروز وسیع کبدی. غالباً توسط هپاتیت ویروسی یا دارویی ایجاد می شود، نارسایی حاد کبد به معنی علائم بالینی نارسایی کبد می باشد که در طی ۲ تا ۳ هفته از شروع علائم به سمت آنسفالوپاتی کبدی پیشرفت می کند. در صورتی که سیر بیماری تا ۳ ماه به طول بیانجامد، آن را نارسایی تحت حاد می نامند. معادل بافت شناسی نارسایی حاد کبدی صرف نظر از علت زمینه ای، نکروز وسیع کبدی است. این بیماری غیرشایع ولی کشنده بوده که اغلب نیازمند پیوند کبد می باشد.
- بیماری کبدی مزمن. شایع ترین شکل نارسایی کبدی بوده و نقطه آخر صدمات مزمن کبدی است. علیرغم اینکه تمام اجزای ساختمانی کبد در بیماری نهایی مزمن کبدی درگیر هستند، معمولاً می توان فرآیندهایی که آسیب مزمن به کبد را آغاز و هدایت می کنند به طور اولیه به عنوان هپاتوسیتی (یا پارانشیمال)، صفراوی، یا عروقی طبقه بندی نمود. صرف نظر از عوامل آغازگر، آسیب مزمن به کبد اغلب به سیر ختم می شود، که بعداً بحث می گردد.
- اختلال عملکرد کبدی بدون نکروز آشکار. ناشایع تر از مواردی که در بالا بحث شد، سلول های کبدی ممکن است زنده بوده ولی توانایی انجام عمل متابولیک طبیعی خود را نداشته باشند. این موارد اغلب در آسیب میتوکندریال در سندرم ری، کبد چرب حاد حاملگی و برخی آسیب های ناشی از دارو یا توکسین دیده می شوند.



شکل ۱-۱۵. متابولیسم بیلی‌روبین و حذف آن. ۱) تولید بیلی‌روبین نرمال (0.2 تا 0.3 گرم در روز) در وهله اول از تجزیه گلبول‌های قرمز در گردش منشاء می‌گیرد با یک سهم جزئی از تجزیه پروتئینهای بافتی حاوی هم. ۲) بیلی‌روبین خارج کبدی به آلبومین سرم متصل می‌شود و به داخل کبد حمل می‌شود. ۳ و ۴) برداشت توسط سلولهای کبدی ۳) و گلوکوروניزاسیون توسط ۴) گلوکوروئیدیل ترانسفراز در سلولهای کبدی ایجاد بیلی‌روبین منو و دی گلوکوروئید می‌کند که محلول در آب بوده و پراحتی در صفرا ترشح می‌شود. ۵) باکتری‌های روده بیلی‌روبین را دکونژوگه کرده و آنرا به اوروبیلینوژن بی‌رنگ تجزیه می‌کنند. اوروبیلینوژن‌ها و باقی پیگمانهای دست نخورده در مدفوع ترشح شده ضمن آنکه مقداری نیز بازجذب و ترشح مجدد به داخل صفرا دارند.

دوم، مولکولهای فسفولیپید و نمکهای صفراوی مترشح باعث تسریع در امولسیون چربی غذا در داخل لوله گوارش می‌شود. تولید صفرا یک فرآیند پیچیده است و توسط آزارهای کبدی متعددی مختل می‌گردد. بنابراین، یرقان، یعنی زردی پوست و صلیبه چشم (ایکتر) زمانی اتفاق می‌افتد که احتباس بیلی‌روبین در گردش خون باعث بالا رفتن سطح سرمی بالاتر از 2mg/dL شود (سطح طبیعی در بزرگسالان کمتر از 1.2mg/dL است). کلساز، به حالتی اطلاق می‌شود که نه تنها بیلی‌روبین بلکه سایر مواد محلول که توسط صفرا دفع می‌شوند (به‌خصوص نمکهای صفراوی و کلسترول) در گردش خون باقی بمانند.

بیلی‌روبین و اسیدهای صفراوی

بیلی‌روبین محصول نهایی ناشی از تجزیه هم است (شکل ۱-۱۵). بیشتر تولید روزانه (0.2 تا 0.3 گرم) از تجزیه گویچه‌های سرخ پیر توسط فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای ایجاد شده و باقی از بازچرخش هموپروتئین‌های کبدی به وجود می‌آید. تخریب بیش از حد پیش‌سازهای اریتروسیستی در مغز استخوان به دلیل آپوپتوز داخل مدولاری (اریتروپوئز غیرمؤثر) یک علت مهم زردی در بیماری‌های خونی است (فصل ۱۱). صرف نظر از منبع، هم اکسیژناز، باعث اکسیده شدن هم به بیلی‌وردين شده که سپس توسط بیلی‌وردين ردوکتاز به بیلی‌روبین احیا می‌شود. بیلی‌روبینی که خارج از کبد در سلولهای سیستم تک‌هسته‌ای بیگانه‌خوار (شامل طحال) ایجاد می‌شود آزاد شده و به آلبومین سرمی وصل می‌شود. پردازش بیلی‌روبین در داخل سلولهای کبدی شامل مراحل زیر است:

۱. برداشت بیلی‌روبین در غشاء سینوزوئیدی با واسطه حاملهای مربوطه
۲. متصل شدن به پروتئین سیتوزولی و حمل به رتی‌کولوم اندوپلاسمیک
۳. کونژوگه شدن به یک یا دو مولکول اسیدگلوکوروئیک توسط آنزیم بیلی‌روبین اوریدین دی‌فسفات گلوکوروئیدیل ترانسفراز
۴. ترشح گلوکوروئیدهای بیلی‌روبین غیرسمی و محلول در آب به داخل صفرا. اکثر بیلی‌روبین گلوکوروئیده توسط بتا - گلوکوروئیداز باکتریایی روده دکونژوگه شده و به اوروبیلینوژن بی‌رنگ تجزیه می‌گردند. اوروبیلینوژن‌ها و مابقی رنگدانه دست‌نخورده، غالباً توسط مدفوع دفع می‌شوند. تقریباً 20% از اوروبیلینوژن‌ها در کولون و ایلئوم بازجذب شده و به کبد برمی‌گردند و سریعاً در صفرا ترشح می‌شوند. اسیدهای صفراوی کونژوگه و غیرکونژوگه نیز در ایلئوم بازجذب می‌شوند و از طریق چرخه روده‌ای -

کبدی به کبد باز می‌گردند.

جدول ۳-۱۵. علل اصلی یرقان

هیپر بیلی‌روبینمی عمدتاً غیر کونژوگه
تولید بیش از حد بیلی‌روبین
آنمی‌های همولیتیک
جذب خون از خونریزی داخلی (برای مثال خونریزی مجاری گوارش، همتوم‌ها)
سندرم‌های اریثروپوئیز غیر مؤثر (برای مثال آنمی پرنیشیوز، تالاسمی)
کاهش جذب کبدی
مداخلات دارویی با سیستم‌های انتقال غشایی
بیماری منتشر سلول‌های کبدی (برای مثال هپاتیت ویروسی یا ناشی از دارو، سیروز)
اختلال در کونژوگه شدن بیلی‌روبین
یرقان فیزیولوژیک نوزادی
هیپر بیلی‌روبینمی غالباً کونژوگه
کاهش ترشح کبدی
کاهش ناقل‌های غشای کانالیکولی
اختلال غشاء کانالیکولی ناشی از دارو (برای مثال قرص‌های ضد حاملگی خوراکی، سیکلوسپورین)
صدمات یا مسمومیت سلول‌های کبدی (برای مثال هپاتیت ویروسی یا ناشی از دارو، تغذیه تام‌وریدی، عفونت سیستمیک)
کاهش جریان صفراوی داخل یا خارج کبدی
تخریب التهابی مجاری صفراوی داخل کبدی (برای مثال، سیروز صفراوی اولیه، کلانژیت اسکروزان اولیه، بیماری پیوند بر علیه میزبان، پیوند کبد)؛ سنگ‌های صفراوی، کارسینوم پانکراس

کبدی می‌باشد نیز ممکن است به شکل یرقان ظهور کند. با این وجود، گاهی اوقات خارش علامت تظاهرکننده بوده که بیماری‌زایی آن هنوز نامشخص مانده است. گاه گزانتوم‌های پوستی (تجمعات موضعی کلسترول) به دلیل هیپرلیپیدمی و دفع مختل کلسترول ظاهر می‌شوند. مشخصه آزمایشگاهی شامل **میزان بالای آلکالین فسفاتاز سرم می‌باشد؛** آنزیمی که در پوشش مجرای صفراوی و در غشاء کانالیکولی سلول‌های کبدی وجود دارد. یک ایزوآنزیم متفاوت آلکالین فسفاتاز به طور طبیعی در سایر بافت‌ها مثل استخوان وجود داشته و بنابراین، باید ثابت شود که منشأ آن کبد است. کاهش جریان صفراوی باعث سوءجذب روده‌ای می‌شود که شامل جذب ناکافی ویتامین‌های محلول در چربی مثل ویتامین A، D و K است. انسداد صفراوی خارج کبدی با روش‌های جراحی قابل

پاتوژنز

در بزرگسالان طبیعی، سرعت ساخت بیلی‌روبین برابر با سرعت جذب آن توسط کبد، کونژوگه شدن و دفع آن در صفرا است. یرقان، زمانی ایجاد می‌شود که تعادل بین ساخت بیلی‌روبین و پاکسازی آن مختل شود؛ اختلالات اصلی مسئول در جدول ۳-۱۵ آمده‌اند. بیشتر از یک سازوکار ممکن است در ایجاد یرقان نقش داشته باشد، به خصوص در هپاتیت، که ممکن است هم بیلی‌روبینمی کونژوگه و هم غیرکونژوگه بیش از حد تولید شوند. در بیماری شدید، سطح بیلی‌روبین ممکن است به 30 mg/dL تا 40 mg/dL نیز برسد. از میان علل مختلف یرقان، شایع‌ترین موارد عبارتند از هپاتیت، انسداد در جریان صفرا (که بعداً در این فصل بحث می‌شود) و آنمی همولیتیک (فصل ۱۱) چون دستگاه کبدی برای کونژوگه کردن و ترشح بیلی‌روبین تا حدود سن دو هفتهگی کامل نمی‌شود، تقریباً هر نوزادی دچار هیپر بیلی‌روبینمی غیرکونژوگه ملایم و موقت می‌شود که یرقان نوزادی یا یرقان فیزیولوژیک نوزادی نامیده می‌شود.

یرقان ممکن است ناشی از خطاهای ذاتی متابولیسم باشد که عبارتند از:

- **سندرم ژیلبرت^(۱)**، یک حالت نسبتاً شایع (۷٪ جمعیت)، خوش‌خیم، تا حدی ناهمگون و ارثی بوده که به صورت هیپر بیلی‌روبینمی غیرکونژوگه ملایم و متناوب تظاهر می‌کند. علت اولیه، کاهش میزان آنزیم گلوکوروئیل ترانسفراز در کبد به علت جهش در ژن کدکننده می‌باشد؛ پلی‌مورفیسم ژنی ممکن است در بروز متغیر این بیماری نقش بازی کند. هیپر بیلی‌روبینمی آن با هیچ‌گونه بیماری و ناتوانی همراه نیست.
- **سندرم دوبین جانسون^(۲)** ناشی از نقص اتوزوم مغلوب در پروتئین ناقل مسؤول ترشح خارج کبدی گلوکوروئید بیلی‌روبین از خلال غشای کانالیکولی است. این بیماران دچار هیپر بیلی‌روبینمی کونژوگه می‌شوند. به جز داشتن یک کبد پیگمانته تیره (ناشی از متابولیت‌های پلی‌مریزه‌ای نفرین و نه بیلی‌روبین) و بزرگی کبد، بیماران مشکل عملکردی دیگری ندارند.

کلستاز که ناشی از اختلال در جریان صفرا به علت اختلال عملکرد سلول‌های کبدی یا انسداد صفراوی داخل کبدی یا خارج

1- Gilbert syndrome

2- Dubin-Johnson syndrome

دو عامل فیزیولوژیک در ایجاد این بیماری اهمیت داشته باشند:

- از دست رفتن شدید عملکرد کبد
 - منحرف شدن خون از گردش خون باب به سمت گردش خون سیستمیک در اطراف کبد دارای بیماری مزمن.
- در شرایط حاد به نظر می‌رسد عامل کلیدی اصلی میزان بالای آمونیاک خون باشد که باعث اختلال در عملکرد عصبی و پیشرفت ادم منتشر مغزی می‌شود. در شرایط مزمن، تولید مختل نوروترانسمیترها، به خصوص در سیستم‌های مونوآمینرژیک، اوپسودرژیک، گاما آمینوبوتیریک اسیدرژیک (GABA)، و اندوکانابانوئید، منجر به اختلال عصبی می‌شوند.

سیروز

سیروز جزء ۱۰ عامل اول مرگ و میر در دنیای غرب است. عوامل اصلی مسبب آن عبارتند از عفونت‌های مزمن ویروسی، کبد چرب الکلی یا غیرالکلی (NASH)، بیماری‌های خودایمنی که هپاتوسیت‌ها و یا مجاری صفراوی را تحت تأثیر قرار می‌دهند، و اضافه بار آهن. سیروز به صورت فرآیندی منتشر که با فیروز و تبدیل ساختمان طبیعی کبد به ندول‌های غیرطبیعی همراه است، تعریف می‌شود. مشخصات اصلی آن طبق تعریف موضعی نیستند بلکه اکثر (اگر نگوییم همه) کبد بیمار را درگیر کرده و عبارتند از:

- تیغه‌های فیروز که به صورت نوارهای ظریف یا جوشگاه‌های پهن اطراف لبول‌های مجاور هم تشکیل می‌شود. معمولاً فیروز طولانی‌مدت، تا زمانی که بیماری باقی مانده یا شانت‌های عروقی ناشی از بیماری، وسیع و منتشر باشند برگشت‌ناپذیر است. اگرچه در صورتی که علت زمینه‌ای بیماری کبد برطرف شود، پسرفت امکان‌پذیر است.
- ندول‌های پارانشیمی، که توسط نوارهای فیروزی احاطه شده و اندازه آنها از خیلی کوچک (قطر کمتر از ۳ میلی‌متر، میکروندول) تا بزرگ (قطر بیش از یک سانتی‌متر، ماکروندول) متغیر می‌باشد. سلول‌های کبدی در این ندول‌ها از دو منبع مشتق می‌شوند: ۱) سلول‌های کبدی با عمر طولانی و از پیش موجود، که زمانی که سیروز ایجاد شده است، خصوصیات پیری را آشکار نموده‌اند و ۲) سلول‌های کبدی تازه تشکیل شده با ظرفیت تکثیر که از سلول‌های بنیادین یا پیش‌ساز در مجاور کانال‌های هرینگ و مجاری صفراوی کوچک - اصطلاحاً لانه سلول بنیادی کبدی صفراوی - مشتق می‌شوند. این سلول‌های بنیادی/

درمان است. در مقایسه، کلتاز ایجاد شده توسط بیماری‌های درخت صفراوی داخل کبدی یا نارسایی ترشحات سلول‌های کبدی (که مجموعاً کلتاز داخل کبدی نامیده می‌شود) با جراحی بهبود نمی‌یابد (به جز پیوند کبدی) و شرایط بیمار ممکن است با عمل جراحی بدتر شود. بنابراین، تشخیص فوری علت یرقان و کلتاز بسیار مهم است.

خلاصه

یرقان و کلتاز

- در صورتی که احتباس بیلی‌روبین منجر به سطح سرمی بالای $2/0 \text{ mg/dL}$ شود، یرقان ایجاد می‌گردد.
- شایع‌ترین علل یرقان به دلیل تجمع بیلی‌روبین کونژوگه عبارتند از هپاتیت و انسداد داخل کبدی یا خارج کبدی در جریان صفرا.
- شایع‌ترین علت یرقان به دلیل تجمع بیلی‌روبین غیرکونژوگه، آنمی‌های همولیتیک می‌باشد.
- کلتاز، اختلال در جریان صفرا است که منجر به احتباس بیلی‌روبین، اسیدهای صفراوی و کلتزول می‌گردد.
- در جریان کلتاز، معمولاً سطح آکالین فسفاتاز سرم بالا است.

انسفالوپاتی کبدی

انسفالوپاتی کبدی ممکن است به سرعت در نارسایی حاد کبدی یا به طور موزیانه و تدریجی در نارسایی مزمن کبد ناشی از سیروز ایجاد شود. بیماران مبتلا به انسفالوپاتی کبدی دچار طیفی از اختلالات عملکرد مغز از تغییرات رفتاری ظریف تا کند ذهنی و گیجی شدید و حتی اغمای عمیق و مرگ می‌شوند. این تغییرات ممکن است به عنوان مثال، در نارسایی کبدی ردآسا در طی چند ساعت یا چند روز پیشرفت کند یا بصورت تدریجی‌تر در یک بیمار مبتلا با عملکرد کبدی مرزی ناشی از بیماری مزمن کبد ایجاد شود. علائم نوسانی نورولوژیک همراه، شامل سفت شدن، افزایش رفلکس‌ها، تغییرات غیراختصاصی الکتروانسفالوگرافی و ندرتاً تشنج می‌باشد. یک علامت کاملاً اختصاصی آن آستریکسی^(۱) است (لرزش شبیه بال زدن)^(۲) نیز نامیده می‌شود؛ که طرحی از پرش‌های نامنظم و خم شدن و باز شدن سریع سر و اندام‌ها است که بهتر از هر زمانی وقتی دیده می‌شود که بازوان در حالت کشیده به جلو با مچ‌های خمیده به پشت باشند.

در بیشتر موارد فقط تغییرات جزئی ریخت‌شناسی در مغز مثل ادم و یک واکنش آستروسیتی دیده می‌شود. به نظر می‌رسد

1- asterixis

2- flapping tremor

تکثیر آنها و سنتز کلاژن می گردد - احتمالاً فیبروبلاست های پورت نیز در بعضی انواع سیروز نقش دارند. در جریان بیماری مزمن کبدی، فیروز فرآیندی پویاست که شامل سنتز، رسوب و جذب اجزاء ECM بوده، توسط تغییر تعادل بین متالوپروتئینازها و مهارکننده های بافتی متالوپروتئینازها تنظیم می شود (فصل ۲). بنابراین، حتی در بیماری مرحله آخر، اگر فرآیند بیماری متوقف یا حذف شود، بازسازی و حتی برگشت عملکرد کبد قابل توجهی (پسرفت سیروتیک) امکان پذیر می باشد.

آسیب ها و تغییرات عروقی نیز نقش مهمی در تغییر کبد به حالت سیروتیک دارند. التهاب و ترومبوز وریدهای پورت، شریان های کبدی، و یا وریدهای مرکزی ممکن است منجر به ایجاد نواحی با کاهش خونرسانی بافتی همراه با آتروفی پارانشیم و در کنار آنها نواحی با افزایش خونرسانی به همراه بازسازی بیش از حد گردد. ضایعات عروقی اصلی سهیم در ایجاد اختلالات عملکرد کبد شامل از دست رفتن روزنه های^(۱) سلول اندوتلیال سینوزوئیدی (شکل ۲-۱۵) و

ایجاد شانت های ورید پورت - ورید کبدی و شریان کبدی - ورید پورت می باشند. در حالی که سینوزوئیدهای طبیعی سلول های اندوتلیال روزنه دار دارند که تبادل مواد محلول را بین پلازما و سلول های کبدی میسر می سازند، از دست رفتن روزنه ها و افزایش ساخت غشای پایه، سینوزوئیدهای با دیواره نازک را به کانال های عروقی با جریان سریع و فشار بالا بدون چنین تبادل محلول هایی تبدیل می سازد. به خصوص، حرکت پروتئین ها (برای مثال آلبومین، فاکتورهای انعقادی، لیوپروتئین ها) بین سلول های کبدی و پلازما به طور قابل توجهی مختل است. این تغییرات عملکردی با از دست رفتن میکروویلی ها از سطح سلول های کبدی که ظرفیت انتقال آن را بیشتر کاهش می دهند، بدتر می شود. شانت های عروقی که بیشتر ذکر شدند منجر به فشارهای عروقی غیرطبیعی در کبد شده و در اختلال عملکرد کبد و افزایش فشار خون پورت، که بعداً توضیح داده می شود، مشارکت می کنند.

علل آسیب سلول کبدی که باعث پیشبرد سیروز می شوند متغیرند و به اتیولوژی بیماری وابسته هستند (ویروسی، الکلی، دارویی). چنانچه پیشتر ذکر شد، سلول های کبد طبیعی توسط ندول های پارانشیمی مشتق از هپاتوسیت های با عمر طولانی و سلول های جدید تولید شده از سلول های بنیادی جایگزین می شوند. بازسازی سلول های

پیش ساز هم چنین باعث ایجاد واکنش های داکتولی موجود در محیط ندول های سیروتیک در محل برخورد پارانشیم و اسکار استروما شده و همراه با سلول های اندوتلیال در حال تکثیر، میوفیبروبلاست ها و سلول های التهابی هستند.

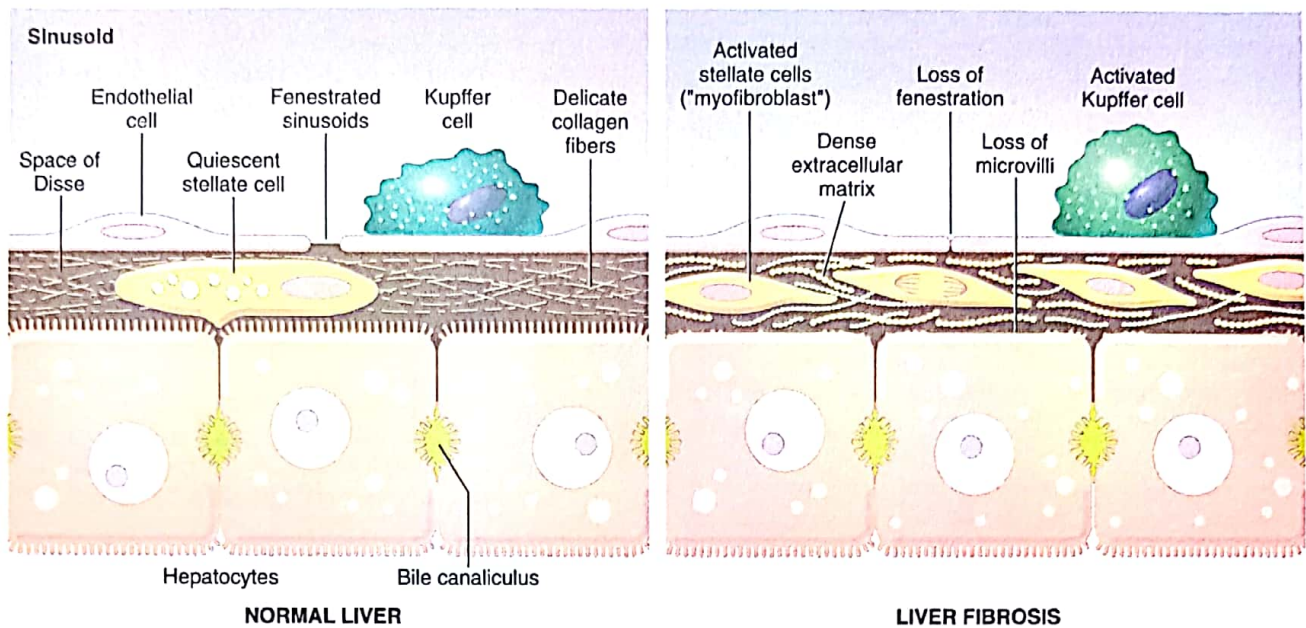
طبقه بندی قانع کننده ای برای سیروز به جز بر مبنای علت های اختصاصی زمینه ای آن وجود ندارد. بعد از کنار گذاشتن تمام علل شناخته شده، حدود ۱۰٪ موارد باقی می ماند که سیروز کریپتوژنیک نامیده می شوند، اگرچه در سال های اخیر اکثر آنها احتمالاً به عنوان NASH انتهایی شناخته می شوند. وجوه کلی در ادامه بحث، معرفی می شوند و خصوصیات افتراق دهنده هر نوع سیروز متعاقباً در بررسی بیماری مربوط بحث شده است.

پاتوژنز

سه فرآیند اصلی که جهت ایجاد سیروز با هم همراه می گردند عبارتند از مرگ سلول های کبدی، رسوب بستر خارج سلولی و بازسازی عروقی.

تغییرات بافت همبند و بستر خارج سلولی (ECM) در تمامی انواع سیروز مشترکند. در کبد طبیعی، ECM شامل کلاژن های بینابینی (کلاژن فیبریلی نوع I، III، V و XI) است که فقط در کپسول کبد، مسیرهای پورت و اطراف سیاهرگ های مرکزی موجود است. سلول های کبدی غشاء پایه حقیقی ندارند؛ در عوض شبکه ظریفی از کلاژن نوع IV و سایر پروتئین ها در فضای بین سلول های اندوتلیال سینوزوئیدها و سلول های کبدی (فضای دیس) قرار دارد. برعکس، در سیروز، کلاژن نوع I و III و سایر اجزای ECM در فضای دیس رسوب می کنند (شکل ۲-۱۵).

منبع اصلی کلاژن افزایش یافته در سیروز، سلول های ستاره ای اطراف سینوزوئیدها (قبلاً سلول های Ito نامیده می شدند) هستند که در فضای دیس قرار گرفته اند. اگرچه این سلول ها به صورت طبیعی به عنوان سلول های ذخیره کننده چربی و ویتامین A عمل می کنند، در زمان ایجاد فیروز، فعال شده و به میوفیبروبلاست تبدیل می شوند. به نظر می رسد محرک فعال شدن سلول های ستاره ای و تولید کلاژن، گونه های واکنش دهنده اکسیژن، عوامل رشد و سایتوکاین هایی از قبیل فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF)، اینترلوکین ۱ (IL-1) و لنفوتوکسین ها باشند که می توانند توسط سلول های کبدی آسیب دیده یا سلول های کوپفر تحریک شده و سلول های اندوتلیال سینوزوئیدی تولید شوند. سلول های ستاره ای فعال خود نیز عوامل رشد، سایتوکاین ها و کموکاین هایی را تولید می کنند خصوصاً عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا (TGF- β) که منجر به افزایش



شکل ۲-۱۵. فیروز کبد. در کبد طبیعی، فضای دور سینوزوئیدی (فضای دیس) حاوی شبکه ظریف اجزای بستر خارج سلولی می‌باشد. در جریان فیروز کبد، سلول‌های ستاره‌ای فعال شده و لایه متراکمی از مواد ماتریکس تولید کرده که در فضای دور سینوزوئیدی رسوب می‌کنند. رسوب کلاژن منجر به انسداد منافذ اندوتلیال شده و تبادل آزادانه مواد از خون را مهار می‌کند. سلول‌های کوپفر نیز فعال شده و سایتوکاین‌هایی تولید می‌کنند که منجر به فیروز می‌گردد. در این شکل، معیار اندازه‌ها صحیح نیست و فضای دیس در واقع از آنچه نشان داده شده است، باریک‌تر است.

ندول‌های پارانشیمی حاوی مجموعه‌ای از هپاتوسیت‌های مسن و در حال تکثیر (اغلب مشتق شده از سلول بنیادی).
 ● سیروز معمولاً یک بیماری کبدی مرحله انتهایی بوده که دلایل متعددی دارد. شایع‌ترین علل آن هپاتیت مزمن B و C و کبد چرب الکلی و غیرالکلی می‌باشد. علل کمتر شایع عبارتند از بیماری‌های خودایمنی و صفراوی و اختلالات متابولیک مثل هموکروماتوز.
 ● عوارض اصلی سیروز با کاهش عملکرد کبدی، افزایش فشارخون پورت و افزایش خطر کارسینوم هپاتوسلولر مرتبط می‌باشند.

افزایش فشارخون پورت

افزایش مقاومت در برابر جریان خون پورت ممکن است از علل پیش کبدی، داخل کبدی و پس از کبدی ایجاد شود (بعداً بحث می‌شود). علت عمده داخل کبدی، سیروز بوده که مسؤول ایجاد اکثر موارد فشار خون بالای پورت است. موارد افزایش فشار پورت غیرسیروزی به نسبت بسیار کمتر وجود دارند مانند شیتوز میاز، تغییرات چربی بیش از حد، بیماری‌های منتشر گرانولومایی (مثل سارکوئیدوز، سل ارزنی) و بیماری‌هایی که بر روی میکروسیرکولاسیون پورت اثر می‌گذارند، مثل هیپرپلازی

کبد ندول‌های کروی را تشکیل می‌دهند که توسط تیغه‌های فیروزی محدود شده‌اند.

خصوصیات بالینی

تمامی انواع سیروز ممکن است از نظر بالینی بی سر و صدا باشند. وقتی علامت‌دار می‌شوند به طور معمول علائم غیراختصاصی وجود دارند، از جمله: بی‌اشتهایی، کاهش وزن، ضعف و در بیماری پیشرفته، ناتوانی واضح. نارسایی کبدی آشکار یا اولیه ممکن است بوجود آید که معمولاً در پی تحمیل یک بار متابولیک بر کبد مثل عفونت سیستمیک یا یک خونریزی دستگاه گوارش ایجاد می‌شود. در اغلب بیماران با سیروز کشنده یکی از سازوکارهای زیر درگیر است:

- نارسایی پیشرونده کبد
- عوارض مربوط به فشار بالای پورت
- ایجاد کارسینوم سلول کبدی.

خلاصه

سیروز

- سه مشخصه اصلی سیروز عبارتند از (۱) درگیری قسمت اعظم یا کل کبد، (۲) تیغه‌های فیروز پل‌زننده و (۳)

رژنراتیو ندولی.

افزایش فشار خون پورت در سیروز ناشی از افزایش مقاومت به جریان پورت در سطح سینوزوئیدها و فشرده شدن سیاهرگهای مرکزی توسط فیروز اطراف سیاهرگچه‌ای و ندولهای پارانشیمی گسترده می‌باشد. آناستوموزهای بین سیستم‌های شریانی و پورتال در باندهای فیروزی نیز با تحمیل فشار سرخرگی بر سیستم سیاهرگی کم‌فشار پورت به ایجاد افزایش فشارخون پورت کمک می‌کنند. عامل اصلی دیگر ایجاد خون افزایش فشار پورت، افزایش جریان خون پورت ناشی از گردش سرخرگی در گردش خون احشایی می‌باشد، که در اصل ناشی از افزایش تولید نیتریک اکسید (NO) در بستر عروقی است. این اتفاق در پاسخ به کاهش پاکسازی DNA باکتریایی جذب شده از روده است که به علت وجود شانت داخل کبدی از گردش خون پورت به گردش خون سیستمیک، سلول‌های کوپفر را دور می‌زنند. DNA باکتریایی منجر به افزایش تولید NO می‌گردد. نتایج بالینی اصلی بعداً بحث می‌شوند (شکل ۳-۱۵).

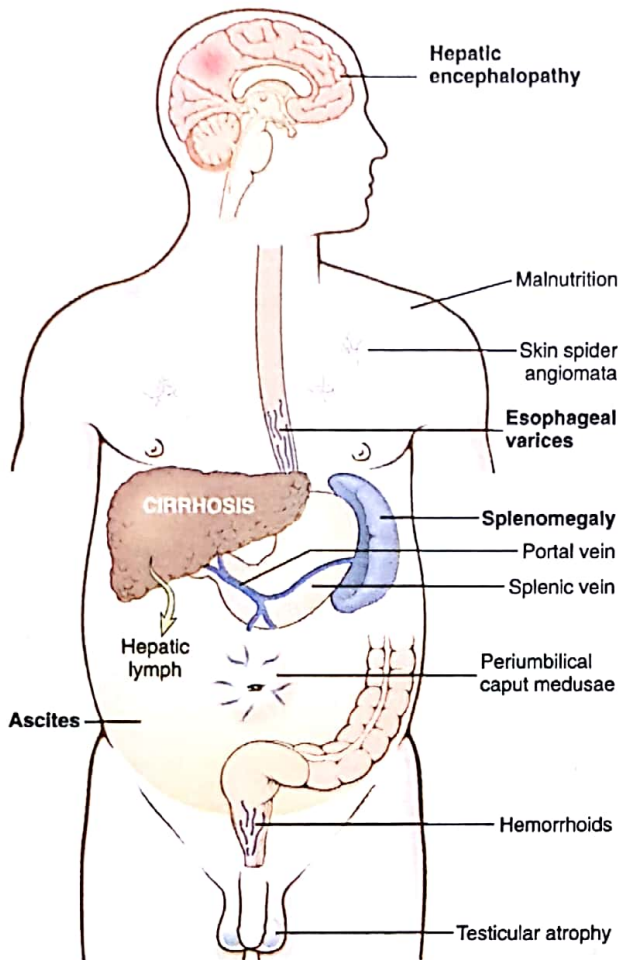
آسیت

آسیت به تجمع مازاد مایع در حفره صفاقی گفته می‌شود. این عارضه زمانی که حداقل ۵۰۰ cc مایع تجمع یافته باشد از نظر بالینی قابل تشخیص خواهد بود، اما ممکن است چندین لیتر مایع در این فضا جمع شده و باعث اتساع شدید شکم گردد. عموماً تجمع مایع، سرریزی بوده و تا ۳g/dL پروتئین (عمدتاً آلبومین) دارد. مهم‌تر اینکه، گرادیان آلبومین سرم به آسیت مساوی یا بیشتر از ۱/۱g/dL است. مایع ممکن است حاوی تعدادی جزئی از سلولهای مزوتلیال و لوکوسیت‌های تک‌هسته‌ای باشد. ورود نوتروفیل‌ها بیانگر عفونت ثانویه است در صورتی که وجود گویچه‌های سرخ به نفع یک سرطان منتشر داخل شکمی است. در آسیت طولانی مدت، تراوش مایع صفاقی از طریق دستگاه لنفاوی در عرض دیافراگم ممکن است باعث هیدروتوراکس شود که اغلب در طرف راست دیده می‌شود.

پاتوژنز

بیماری‌زایی آسیت پیچیده بوده، شامل یک یا تعداد بیشتری از سازوکارهای زیر می‌باشد:

- افزایش فشار خون سینوزوئیدی و هایپوآلبومینمی باعث افزایش حرکت مایع داخل عروقی به فضای خارج عروقی دیس می‌شود.
- تراوش مایع از فضای بینابینی کبدی به حفره صفاقی. میزان طبیعی جریان لنف مجرای توراسیک



شکل ۳-۱۵. برخی نتایج بالینی افزایش فشار پورت در زمینه سیروز. مهم‌ترین تظاهرات به صورت پررنگ‌تر دیده می‌شوند.

۸۰۰-۱۰۰۰ mL/day است. در سیروز جریان لنف کبدی ممکن است به حد ۲۰ L/day برسد که بیشتر از ظرفیت مجرای توراسیک است. لنف کبدی غنی از پروتئینها بوده و میزان کمی تری‌گلیسرید دارد که باعث می‌شود مایع آسیت غنی از پروتئین شود.

- احتباس کلیوی سدیم و آب بدنال هیپرالڈوسترونسزم ثانویه (فصل ۳)، علیرغم اینکه میزان سدیم کل بدن بیشتر از حد طبیعی است.

شانست پورتی - سیستمیک

با بالا رفتن فشار ورید پورت، در محل‌هایی که جریان پورت و گردش سیستمیک دارای بسترهای مویرگی مشترک هستند شانت ایجاد می‌شود. محل‌های اصلی شامل سیاهرگهای اطراف و

عمل دارند.

افزایش فشار خون پورتی ریوی و سندرم کبدی ریوی
اختلال عملکرد ریوی در بیماری مزمن کبدی شایع بوده و ممکن است تهدیدکننده حیات باشد. علل آسیب کبدی نیز ممکن است به ریه‌ها آسیب برساند (مثل کمبود آلفا ۱ آنتی تریپسین که منجر به سیروز و آمفیژم می‌شود). آسیب، فشار رو به بالا بر دیافراگم، و پلورال افیوژن مرتبط با افزایش فشارخون پورت می‌تواند ظرفیت ریه را کاهش دهد. در نهایت، تغییر در جریان خون ریه که ثانویه به نارسایی کبدی رخ می‌دهد ممکن است منجر به افزایش فشار بابی ریوی یا سندرم کبدی ریوی گردد.

افزایش فشار بابی ریوی به عنوان افزایش فشارخون شریان ریوی به علت بیماری کبدی یا افزایش فشار پورت تعریف می‌شود. گرچه سازوکارهای زمینه‌ای این وضعیت مبهم باقی مانده، به نظر می‌رسد افزایش فشار پورت (سیروزی یا غیرسیروزی) به هر علت و انقباض عروق ریوی بیش از اندازه و بازآرایی عروقی در این امر دخیل باشند، که به تدریج منجر به نارسایی قلب راست می‌شوند. شایع‌ترین تظاهرات بالینی تنگی نفس فعالیتی و کلاپینگ انگشتان است، که به دنبال آن تپش قلب و درد قفسه سینه ایجاد می‌شود.

سندرم کبدی ریوی با اتساع غیرطبیعی عروق داخل ریوی در ترکیب با افزایش جریان خون ریوی همراه است. شانت خون از میان چنین دیلاتاسیون‌هایی به عدم تطابق ونتیلیسیون - پرفوزیون و کاهش انتشار اکسیژن منجر می‌گردد، و بنابراین باعث ایجاد هیپوکسمی شریانی شدید به همراه تنگی نفس و سیانوز می‌شود. اکسیژن‌رسانی می‌تواند در مراحل اولیه این مشکلات را تخفیف دهد، اگرچه تنها بخشی از اتساع شدید عروقی داخل ریوی یا تشکیل مالفورماسیون‌های شریانی وریدی که باعث شانت راست به چپ می‌گردند، قابل تصحیح است. پلاتی‌پنه (تنفس راحت‌تر هنگامی که فرد دراز کشیده در مقایسه با زمانی که نشسته یا ایستاده است) و ارتوپنه (افت اکسیژن خون شریانی با وضعیت ایستاده) علائم قطعی سندرم کبدی ریوی می‌باشند.

برخی بیماران خاص مبتلا به افزایش فشار پورتی ریوی درجاتی از بازگشت عملکرد ریوی را با پیوند کبد تجربه کردند.

بیماری‌های کبدی ناشی از دارو یا سموم

کبد، به عنوان عضو اصلی در متابولیسم و سمیت‌زدایی داروها در بدن، محل مناسبی برای آسیب‌های ناشی از تعداد زیادی از مواد

داخل رکتوم (بصورت هموروئید خود را نشان می‌دهد)، محل اتصال مری به معده (ایجاد واریس مری - معده می‌کند)، فضای خلف صفاق، و رباط داسی‌شکل کبد (که کولاترال‌های اطراف ناف و دیواره شکم را درگیر می‌کند) هستند. اگرچه خونریزی از هموروئید ممکن است بوقوع بپیوندد، بندرت این خونریزی شدید یا تهدیدکننده زندگی است. واریس‌های مری معده که در حدود ۶۵٪ بیماران با سیروز پیشرفته کبد اتفاق می‌افتند حائز اهمیت بیشتری هستند و باعث استفراغ خونی حجیم و مرگ در برخی موارد می‌شوند (فصل ۱۴). ندرتاً، کولاترال‌های دیواره شکمی به شکل سیاهرگ‌های زیرپوستی متسع که از ناحیه ناف تا لبه دنده‌ها گسترده شده‌اند، دیده می‌شوند (کاپوت مدوزا).

اسپلنومگالی

احتقان طولانی‌مدت ممکن است باعث بزرگی احتقانی طحال شود. شدت بزرگی بسیار متغیر است (معمولاً ۱۰۰۰g یا کمتر) و الزاماً همراه با سایر خصوصیات فشار خون بالای پورت نیست. اسپلنومگالی حجیم ممکن است بطور ثانوی باعث ایجاد انواع مختلف اختلالات خونی ناشی از هیپراسپلینسم شود (فصل ۱۱).

سندرم کبدی - کلیوی

سندرم کبدی - کلیوی به ظهور نارسایی کلیوی در بیماران دچار بیماری شدید کبدی اطلاق می‌شود که در آنها اختلال اولیه خود کلیه‌ها دیده نمی‌شود. طبق این تعریف صدمه توکسیک همزمان به دو عضو کبد و کلیه، مثلاً مسمومیت با تتراکلرید کربن، انواع خاصی از مسمومیت‌های قارچی و مسمومیت با مس در بیماری ویلسون مشمول این عنوان نمی‌شوند. شرایط نارسایی پیشرفته کبدی که در آن کلاپس جریان خون به نکروز توبولار حاد و نارسایی کلیه منجر می‌شود نیز شامل این تعریف نمی‌شوند. **اگر نارسایی کبدی به حالت طبیعی برگردد عملکرد کلیه سریعاً بهبود می‌یابد.** اگرچه علت دقیق مشخص نیست، شواهد بیانگر اتساع عروق احشایی و انقباض عروق سیستمیک بوده که منجر به کاهش شدید جریان خون کلیه بخصوص ناحیه قشری آن می‌شود. شروع این سندرم با کاهش میزان برون‌ده ادرار بوده که همراه با افزایش میزان کراتینین و اوره کتیروژن خون است. توانایی تغلیظ ادرار حفظ می‌شود، در نتیجه ادرار هیپراسمولار فاقد پروتئین و همراه با سدیمان ادراری غیرطبیعی ایجاد می‌گردد که به طور اعجاب‌آوری حاوی مقدار کمی سدیم می‌باشد (برخلاف نکروز توبولار کلیه). دیالیز کلیوی یا سایر درمان‌ها در بهترین حالت تنها پلی به سمت درمان قطعی یعنی پیوند کبد، می‌باشند. هر چند، دریافت‌کنندگان پیوند با سندرم کبدی کلیوی مرگ و میر بالایی در ماه‌های بعد از

جدول ۴-۱۵. انواع آسیب کبدی ایجاد شده توسط دارو و سموم

طرح آسیب	یافته های ریخت شناسی	نمونه هایی از عوامل همراه
کلستاتیک	کلستاز مختصر سلول های کبدی، بدون التهاب	قرص های ضد حاملگی و استروئیدهای آنابولیک، درمان جایگزینی استروژن
هپاتیت کلستاتیک	کلستاز به همراه نکروز و التهاب لبولی، ممکن است تخریب مجاری صفراوی دیده شود.	آنتی بیوتیک های متعدد، فنوتیازین ها
نکروز سلول های کبدی	نکروز نقطه ای هپاتوسیت ها، نکروز نسبتاً حجیم، نکروز حجیم منطقه ۳	متیل دوبا، فنی توئین، استامینوفن، هالوتان، ایزونیازید، فنی توئین
استئاتوز	ماکرووزیکولار	اتانول، متوترکسات، کورتیکواستروئیدها، تغذیه تام تزریقی
استئاتوهپاتیت	میکرووزیکولار، اجسام مالوری	آمبودارون، اتانول
فیبروز و سیروز	فیبروز دور پورت و دور سلول	متوترکسات، ایزونیازید، انالپرید
گرانولوماها	گرانولوم اپیتلیوئید غیر پنیری	سولفونامیدها، بسیاری از عوامل دیگر
ضایعات عروقی	سندرم انسداد سینوزوئیدی (بیماری انسداد سیاهرگی): انسداد سیاهرگ مرکزی	شیمی درمانی شدید، چای بوته ای
	سندرم بودکیاری	قرص های ضد بارداری خوراکی
	اتساع سینوزوئیدی	قرص های ضد بارداری خوراکی، بسیاری از عوامل دیگر
	پلیوز کبدی: حفرات پر از خون که توسط سلول های اندوتلیال پوشیده نشده است.	استروئیدهای آنابولیک، تاموکسی فن
نئوپلاسم ها	آدنوم کبد	قرص های ضد حاملگی خوراکی، استروئیدهای آنابولیک
	کارسینوم هپاتوسلولار	توروتراست
	کلانژیوکارسینوم	توروتراست
	آنژیوسارکوم	توروتراست، کلرید وینیل

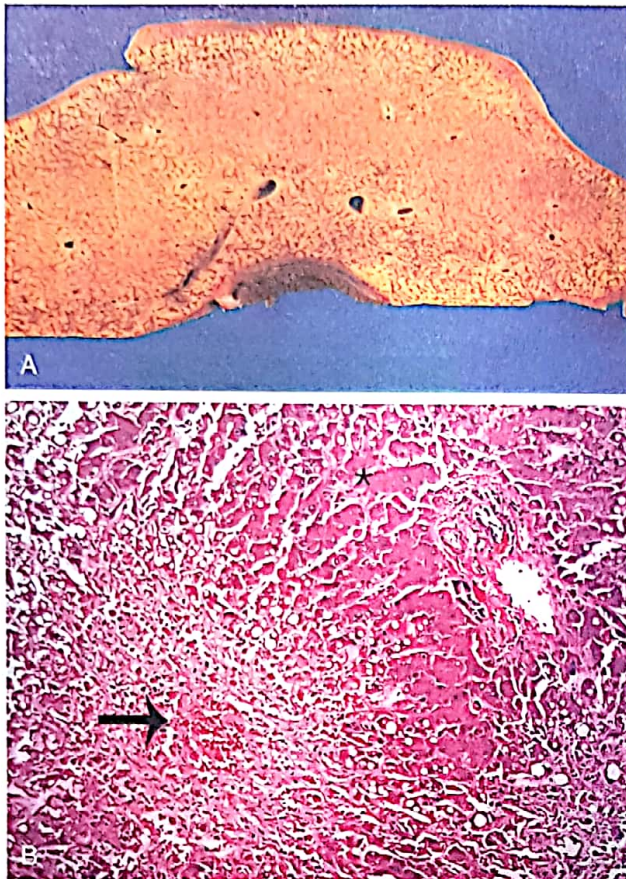
کبدی حاد یا بیماری کبدی مزمن بروز کند. تعداد زیادی از داروها و مواد شیمیایی می توانند منجر به آسیب کبدی گردند (جدول ۴-۱۵). مهم است که به خاطر داشته باشیم ترکیباتی به جز آنهایی که به طور طبیعی به عنوان دارو یا درمان شناخته می شوند نیز ممکن است مقصر باشند؛ اغلب یک شرح حال دقیق و مصرا نه، تماس با سایر سموم بالقوه مثل داروهای گیاهی، مکمل های تغذیه ای، مواد کاربردی موضعی (مثل پمادها، عطرها و شامپو) و تماس های محیطی (مثل محلول های تمیزکننده، حشره کش ها، کودها) را آشکار خواهد کرد.

اصول صدمه ناشی از دارو و توکسین در فصل ۷ بحث شده اند. در اینجا کافی است یادآوری کنیم که واکنش های دارویی ممکن است به دو دسته قابل پیش بینی یا غیر قابل پیش بینی (ایدیوسینکراتیک) تقسیم شوند. واکنش های قابل پیش بینی دارویی یا سمی همه افراد را به صورت وابسته به دوز تحت تأثیر قرار می دهند. واکنش های غیر قابل پیش بینی به متغیرهای خاص میزبان، به خصوص تمایل میزبان برای ایجاد پاسخ ایمنی به تحریک آنتی ژن و سرعتی که میزبان دارو را متابولیزه می کند،

شیمیایی دارویی و محیطی است. آسیب ممکن است ناشی از مسمومیت مستقیم بوده که از طریق تبدیل کبدی مواد بیولوژیک بیگانه به سموم فعال ایجاد شود، یا توسط سازوکار ایمنی، مثلاً توسط داروها یا متابولیت های عمل کننده به عنوان هاپتن که پروتئین سلولی را به یک ایمونوژن تبدیل می کنند روی دهد.

تشخیص بیماری کبدی ناشی از مصرف دارو یا توکسین ممکن است براساس همزمانی آسیب کبد با تجویز دارو یا توکسین باشد و، خوشبختانه با قطع ترکیبات، در صورت همراه نبودن با سایر عوامل بالقوه به حالت اولیه بر می گردد. احتمال مواجهه با سم یا عامل داروئی همواره باید در تشخیص افتراقی هر بیماری کبدی قرار گیرد. مهم ترین عاملی که باعث آسیب سمی کبد می گردد، الکل است؛ خصوصیات بافت شناسی (ولی نه بالینی) شاخص، با بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) مشترک بوده و بنابراین در این بخش بحث می شوند.

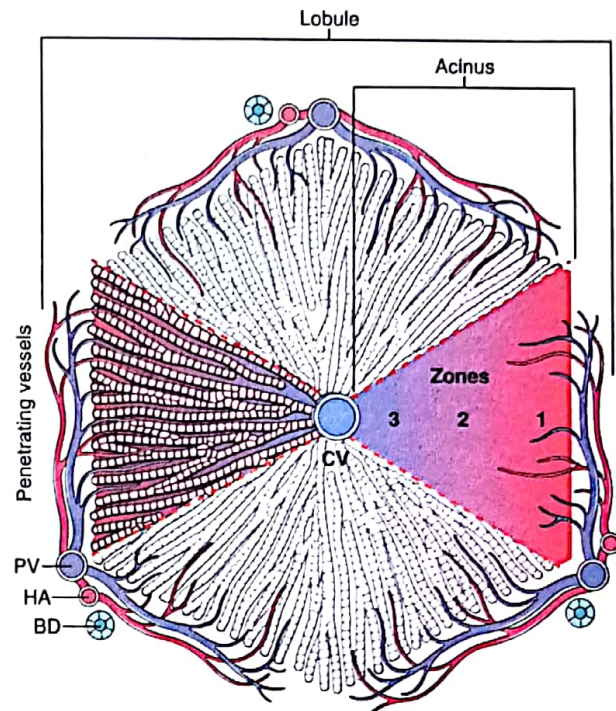
بیماری کبدی ناشی از دارو، وضعیت شایعی بوده که می تواند به صورت یک واکنش خفیف، یا جدی تر، به صورت نارسایی



شکل ۵-۱۵. A. نکروز حجیم، سطح مقطع کبد. کبد کوچک (g ۷۰۰)، و به رنگ صفرا است، محتقن بوده و قوام نرمی دارد. B، نکروز سلول کبدی به علت مصرف بیش از حد استامینوفن. نکروز پیوسته در ناحیه دور وریدی (ناحیه ۳) (پیکان بزرگ) دیده می‌شود. التهاب کمی وجود دارد. بافت طبیعی باقی مانده توسط ستاره نشان داده شده است.

می‌بینند. در مصرف بیش از حد و شدید ناحیه آسیب به سلول‌های کبدی اطراف پورت گسترش یافته، منجر به نارسایی برق‌آسای کبد می‌شود (شکل ۵-۱۵ A, B). در حالی که مصرف بیش از حد عمدی به قصد خودکشی شایع است، مصرف بیش از حد به صورت تصادفی هم شیوع دارد. این مسئله به این علت است که سمیت سلولی به فعالیت سیستم سیتوکروم P450 وابسته است، که ممکن است توسط سایر عواملی که در ترکیب با استامینوفن دریافت شده‌اند مثل الکل (باید از مصرف استامینوفن به عنوان پیش‌گیری از اثرات و خماری ناشی از الکل حذر کرد) یا کدئین در قرص‌های ترکیبی با استامینوفن، دچار افزایش فعالیت تنظیمی شده باشد.

مثال‌هایی از داروهای ایجادگر واکنش ایدیوسینکراتیک عبارتند از کلروپرومازین (این دارو باعث کلاسیک در بیماران می‌شود که متابولیسم کبدی دارو در آنها آهسته است)، هالوتان



شکل ۴-۱۵. نمای میکروسکوپی پارانشیم کبد. هم لبول و هم آسینوس حضور دارند. لبول کلاسیک ایده آل به صورت یک شش ضلعی با مرکزیت یک ورید مرکزی (CV)، که به عنوان ونول کبدی انتهایی نیز شناخته می‌شود، و دارای مجاری پورت در هر سه نمایش داده شده است. مجاری پورت شامل شاخه‌های ورید پورت (PV)، شریان کبدی (HA)، و سیستم مجرای صفراوی (BD) می‌باشد. نواحی لبول به طور کلی براساس نزدیکی خود به فضاهای پورت و ورید مرکزی به صورت اطراف پورتی، ناحیه میانه، و مرکز لبولی نامیده می‌شوند. روش مفید دیگر برای تقسیم ساختار کبد استفاده از تأمین خون به عنوان یک نقطه مرجع می‌باشد. با استفاده از این روش، آسینی‌های سه گوش می‌تواند شناخته شوند. آسینی‌ها در قاعده خود دارای شاخه‌های عروق پورت هستند که به پارانشیم نفوذ می‌کنند (عروق نفوذکننده). براساس فاصله از تأمین خون، آسینوس به نواحی ۱ (نزدیکترین به منبع خونی)، ۲ و ۳ (دورترین از منبع خونی) تقسیم می‌شود.

بستگی دارند. هر دو گروه آسیب ممکن است سریعاً ایجاد شده یا ایجاد آنها هفته‌ها تا ماه‌ها طول بکشد.

یک توکسین کبدی قابل پیش‌بینی استامینوفن است، که در حال حاضر شایع‌ترین علت نارسایی حاد کبد ملزم به پیوند در ایالات متحده می‌باشد. عامل سمی خود استامینوفن نیست بلکه متابولیت سمی است که توسط سیستم سیتوکروم P450 در سلول‌های کبدی ناحیه ۳ آسینوس تولید می‌شود (شکل ۴-۱۵). وقتی این سلول‌ها از بین بروند، سلول‌های کبدی ناحیه ۲ این عملکرد متابولیک را به عهده گرفته و به نوبه خود آسیب

شده، سپس ارتباط‌های بالینی - آسیب شناسی خاص هر علت ذکر می‌گردند.

ریخت شناسی

در بررسی ظاهری، کبدی که درگیر هپاتیت حاد خفیفی شده، طبیعی یا کمی لکه‌دار به نظر می‌رسد. در انتهای دیگر طیف، در نکرور کبدی حجیم، کبد ممکن است تا حد ۵۰۰ تا ۷۰۰ گرم کوچک شده و تبدیل به یک ارگان شل و قرمز شود که به وسیله یک کپسول چروکیده و شل احاطه شده است. توزیع تخریب کبد به شدت متفاوت است: ممکن است تمام کبد درگیر باشد، یا فقط نواحی تکه‌تکه مبتلا باشند. در سطح مقطع (شکل ۵A-۱۵)، نواحی نکروتیک یک نمای قرمز تیره خمیر مانند همراه با لکه‌لکه‌های صفراوی رنگ دارند. اگر بیماران برای بیش از یک هفته زنده بمانند، سلول‌های کبدی نجات یافته شروع به نوسازی می‌کنند (فصل ۲). اگر چارچوب پارانشیمی حفظ شده باشد، بازسازی مرتب است و ساختمان کبد به حالت اول باز می‌گردد. با تخریب وسیع‌تر، رژنراسیون نامنظم بوده، باعث ایجاد توده‌های ندولار سلول‌های کبدی می‌شود که توسط بافت جوانه گوشتی جدا شده و سرانجام، اسکار، به خصوص در بیمارانی که دچار سیر طولانی نکرور نسبتاً حجیم بوده‌اند، ایجاد می‌شود.

نمای ظاهری کبد در هپاتیت مزمن ممکن است طبیعی باشد یا دارای اسکار موضعی واضح باشد یا چنانچه سیروز ایجاد گردد، ممکن است ندولاریتی گسترده احاطه شده توسط اسکار وسیع نمایان باشد.

خصوصیات میکروسکوپی کلی هپاتیت حاد و مزمن ناشی از همه علل در جدول ۵-۱۵ فهرست شده‌اند. برخلاف اکثر اعضای دیگر که تفاوت بین التهاب حاد و مزمن در آنها به نوع سلول التهابی غالب - نوتروفیل در آسیب حاد، تک‌هسته‌ای در مراحل مزمن - بستگی دارد. انفیلتراسیون تک‌هسته‌ای در تمام مراحل اکثر بیماری‌های کبدی غالب است زیرا تمامی آنها ایمنی وابسته به سلول T را فرا می‌خوانند. بنابراین، تفاوت بین هپاتیت حاد و مزمن بر پایه طرح آسیب سلولی و شدت التهاب است که هپاتیت حاد اغلب التهاب کمتر و مرگ سلول کبدی بیشتری نسبت به هپاتیت مزمن دارد.

هم آسیب سلول کبدی و هم التهاب، در عین مرتبط بودن، می‌توانند بسته به علت و عوامل مربوط به میزبان

(که می‌تواند باعث هپاتیت مرگ‌آور به واسطه سیستم ایمنی در تعدادی از بیماران که به دفعات متعدد در معرض این ماده بیهوش کننده قرار گرفته‌اند، گردد) و سایر داروها از قبیل سولفونامیدها، آلفا - متیل دوبا و آلوپورینول. اغلب، واکنش‌های دارویی یا سمی ایدیوسینکراتیک ناشی از ترکیب مختلفی از سمیت سلولی مستقیم و تخریب وابسته به سیستم ایمنی سلول‌های کبدی یا مجرای صفراوی هستند. مثال‌هایی از سموم کبدی در هر دسته خاص بیماری ذکر شده و بعداً شرح داده می‌شوند.

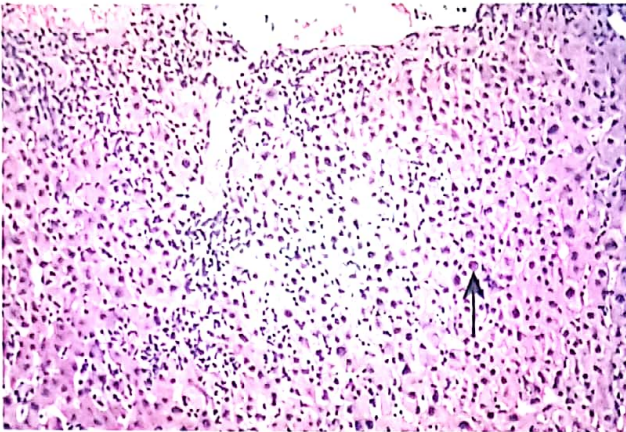
خلاصه

بیماری کبدی ناشی از دارو یا توکسین

- بیماری کبدی ناشی از دارو و توکسین می‌تواند قابل پیش‌بینی (سرشتی) یا غیرقابل پیش‌بینی (ایدیوسینکراتیک) باشد.
- سموم کبدی قابل پیش‌بینی اکثر افراد را به صورت وابسته به دوز تحت تأثیر قرار می‌دهند.
- سموم کبدی غیرقابل پیش‌بینی افراد نادری را به صورت ایدیوسینکراتیک، اغلب به شکل ترکیبی از سیتوتوکسیستی مستقیم و آسیب وابسته به سیستم ایمنی تحت تأثیر قرار می‌دهد.
- هر طرح آسیب کبدی می‌تواند به علت بعضی سموم یا داروها ایجاد شود؛ بنابراین، مواجهه با چنین عواملی همواره باید در تشخیص‌های افتراقی لحاظ گردند.
- علاوه بر داروهای نسخه‌شده و داروهای بدون نیاز به نسخه^(۱)، داروهای گیاهی، مکمل‌های تغذیه‌ای، مواد با مصرف موضعی و مواجهات محیطی ممکن است مسئول سمیت کبد باشند.

هپاتیت حاد و مزمن

نام‌گذاری هپاتیت حاد و مزمن می‌تواند گیج‌کننده باشد، زیرا واژه هپاتیت به تعدادی بیماری مختلف و اشکال متفاوت آسیب کبدی اطلاق می‌شود. برای مثال، هپاتیت توصیفی برای طرح‌های خاص بافت‌شناسی آسیب سلول‌های کبدی است که ابتدا با التهاب، و پس از ازمان با تولید اسکار همراه هستند. اشکال حاد و مزمن هپاتیت توسط مدت زمان و طرح آسیب سلولی تشخیص داده می‌شوند. هپاتیت‌های ویروسی نیز براساس ویروس هپاتوتروپیک عامل مثل انواع هپاتیت A، B، C، D و E طبقه‌بندی می‌گردند. به علت اینکه تمام انواع هپاتیت، شامل هپاتیت‌های ویروسی و خودایمنی و هپاتیت‌های القا شده از دارو و توکسین، طرح آسیب مشابهی دارند، ابتدا تعریف‌های کلی بیان



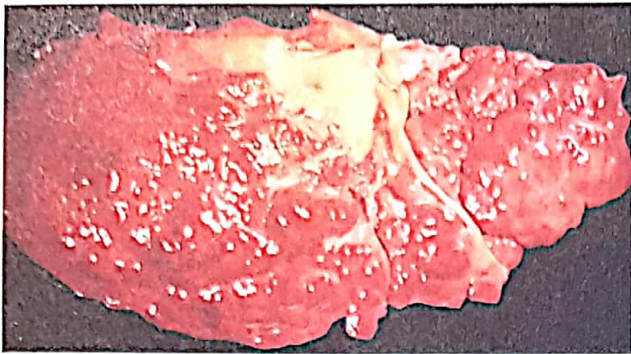
شکل ۶-۱۵. هپاتیت حاد ویروسی نشان دهنده به هم ریختگی ساختار لبولی، سلول‌های التهابی در سینوزوئیدها و سلول‌های آپوپتوز شده (پیکان) می‌باشد.

بسیار متغیر باشند. آسیب سلول کبدی به دو صورت است. اولی تورم (دژنراسیون بالون مانند) است، که سلول‌هایی با سیتوپلاسم رنگ پریده تولید می‌کند که متعاقب آن پاره شده و دستخوش نکروز (سیتولیز) می‌گردد. به نظر می‌سد که سلول‌های نکروز شده حذف شده‌اند^(۱)، یعنی چارچوب کلاژن رتیکولین سینوزوئیدی کلاپس شده را ترک می‌کنند؛ ماکروفاژهای جاروبگر (scavenger) محل‌های حذف شده را مشخص می‌کنند. طرح دوم مرگ سلولی آپوپتوز است، یعنی سلول‌های کبدی چروکیده شده، شدیداً اتوزینوفیلیک می‌شوند، و هسته‌های قطعه‌قطعه دارند؛ سلول‌های T اجرایی ممکن است کاملاً مجاور آنها حضور داشته باشند. زمانی که این خصوصیات در پارانشیم دور از مسیرهای پورت قرار داشته باشند، هپاتیت لوبولار نامیده می‌شوند (شکل ۶-۱۵).

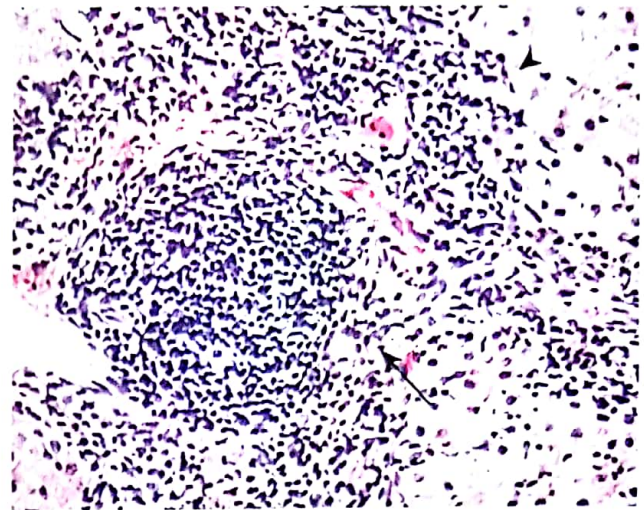
در موارد شدید، نکروز پیوسته (confluent) سلول‌های کبدی اطراف وریدهای مرکزی دیده می‌شود (شکل ۵-۱۵، B). در این نواحی ممکن است بقایای سلولی، فیبرهای رتیکولین کلاپس شده، احتقان / خونریزی، و التهاب متغیر وجود داشته باشد. با افزایش شدت بیماری، نکروز پل زنده مرکزی - بابی ایجاد شده، پس از آن حتی بدتر، کلاپس پارانشیم ایجاد می‌گردد. زمانی که آسیب بسیار شدید شود، نکروز کبدی وسیع و نارسایی کبدی برق‌آسا پدید می‌آید. در برخی موارد، آسیب به قدر کافی شدید نیست تا موجب مرگ شود (یا پیوند ضرورت پیدا کند)، و کبد گرچه با اسکار فراوانی که جایگزین نواحی نکروز پیوسته می‌شود،

جدول ۵-۱۵. مشخصات ریخت‌شناسی اصلی هپاتیت ویروسی حاد و مزمن

هپاتیت حاد
تغییرات ظاهری
کبد بزرگ و قرمز و اگر کلاستاز وجود داشته باشد، سبز رنگ
تغییرات پارانشیمی (میکروسکوپی)
آسیب سلول‌های کبدی: تورم (دژنراسیون بالونی)
کلاستاز: توبی‌های صفراوی کانالیکولی
HCV: تغییر چربی خفیف سلول‌های کبدی
نکروز سلول کبدی: سلول‌های منفرد یا گروهی
سیتولیز (بارگی) یا آپوپتوز (چروکیدگی)
اگر شدید باشد: نکروز پل زنده (پورتال - پورتال، مرکزی - مرکزی، پورتال - مرکزی)
اختلال آرایش لبولی: ازدست دادن ساختمان طبیعی
تغییرات بازسازی: تزیید سلول‌های کبدی
تغییرات واکنشی سلول سینوزوئیدی
تجمع بقایای سلول‌های فاگوسیت شده در سلول‌های کوپفر
ورود سلول‌های تک‌هسته‌ای بداخل سینوزوئیدها
مجاری پورتال
التهاب: غالباً تک‌هسته‌ای
تراوش التهاب به پارانشیم مجاور همراه با نکروز سلول کبدی
هپاتیت مزمن
تغییراتی که با هپاتیت حاد مشابه است:
آسیب سلول کبدی، نکروز، آپوپتوز و بازسازی
تغییرات واکنشی سلول سینوزوئیدی
مجاری پورتال
التهاب
محدود به مجاری پورتال، یا
تراوش التهاب بداخل پارانشیم مجاور همراه با نکروز سلول کبدی
("هپاتیت interface")، یا
التهاب و نکروز پل زنده
فیروز
رسوب پورتال، یا
رسوب پورتال و اطراف پورتال، یا
ایجاد تیغه‌های فیبروزی پل زنده
HBV: هپاتوسیت‌های «شیشه‌ای مات» (تجمع HBsAg)
HCV: تزیید سلول‌های اپی‌تلیال مجرای صفراوی، ایجاد تجمع‌های
لنفوئید
HBsAg، آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B: HBV، ویروس هپاتیت B: HCV،
ویروس هپاتیت C



شکل ۸-۱۵. سیروز ناشی از هپاتیت ویروسی مزمن. به ندولاریته نامنظم سطح کبد توجه کنید.



شکل ۷-۱۵. هپاتیت مزمن نمایانگر اتساع مجرای پورت توسط ارتشاح متراکم سلول‌های تک هسته‌ای (پیکان) است. هپاتیت مرزی (interface) با ریزش التهاب به پارانشیم دیده می‌شود (نوک پیکان). ارتشاح لنفاوی واضح مشخصه عامل بیماری در این بیوپسی یعنی هپاتیت مزمن C است.

هپاتیت ویروسی

عوامل اصلی هپاتیت ویروسی عبارتند از ویروس‌های هپاتیت A (HAV)، B (HBV)، C (HCV)، D (HDV) و E (HEV). این ویروس‌ها و عفونت‌هایشان خصوصیات مشخصی دارند که در جدول ۶-۱۵ خلاصه شده‌اند.

ویروس هپاتیت A

هپاتیت A معمولاً بیماری خوش خیم خودمحدود شونده با دوره نهفتگی ۲ تا ۶ هفته (به طور متوسط ۲۸ روز) است. HAV باعث هپاتیت مزمن و یا حالت ناقل نمی‌شود. به ندرت سبب هپاتیت برق‌آسا می‌گردد، مرگ و میر فقط حدود ۱٪ می‌باشد. HAV در تمام جهان اتفاق می‌افتد و در کشورهایی با بهداشت پایین و دفع فاضلاب نامناسب، اندمیک است، به طوری که بیشتر افراد بومی چنین کشورهایی در سن ۱۰ سالگی دارای آنتی‌بادی قابل شناسایی علیه HAV می‌باشند. اپیدمی‌ها غیرمعمول نیستند. بیماری تمایل دارد در بچه‌ها خفیف یا بدون علامت باشد، در حالی که عفونت‌های شدید HAV عمدتاً در بزرگسالان رخ می‌دهد.

HAV با خوردن آب و غذای آلوده منتشر می‌گردد و در مدفع به مدت ۲ تا ۳ هفته قبل و یک هفته بعد از شروع یرقان دفع می‌شود. HAV به میزان قابل اهمیت در بزاق، ادرار یا مایع منی دفع نمی‌شود. تماس نزدیک افراد با یک فرد آلوده در طول زمان دفع ویروس در مدفع از طریق مدفوعی - دهانی، شایع‌ترین روش انتقال بوده و شیوع این بیماری در مؤسساتی مثل مدارس یا پرورشگاه‌ها را توجه می‌کند. چون ویرمی HAV، موقتی است، انتقال خونی HAV به ندرت اتفاق می‌افتد؛ بنابراین، خون اهداشده به طور معمول برای این ویروس غربالگری نمی‌شود. اپیدمی‌های منتقل شده از راه آب

نجات می‌یابد. در چنین مواردی، بعضی بیماران به سرعت دچار سیروز بعد هپاتیتی (posthepatitic cirrhosis) می‌شوند.

التهاب پورت در هپاتیت حاد حداقل است یا وجود ندارد؛ انفیلتراسیون تک هسته‌ای پورت با شدت متغیر، تعریف ضایعه هپاتیت مزمن است (شکل ۷-۱۵). اغلب هپاتیت مرزی (interface) هم وجود دارد، که از هپاتیت لوبولار به وسیله موقعیتش در مرز بین پارانشیم سلول کبدی و استرومای پورت (یا اسکارها، زمانی که وجود داشته باشند) تمایز داده می‌شود. شاه‌علامت آسیب کبدی مزمن شدید اسکار است. ابتدا، فقط مجاری پورت فیروز را نشان می‌دهند، ولی در بعضی بیماران، با گذر زمان، تیغه‌های فیروز - باندهایی از اسکار متراکم - بین مجاری پورت گسترش می‌یابد. در شدیدترین موارد ایجاد اسکار مداوم و تشکیل ندول منجر به سیروز می‌گردد (شکل ۸-۱۵).

ارزیابی بالینی هپاتیت مزمن اغلب به بیوپسی کبد به علاوه داده‌های بالینی و سولوژیک نیاز دارد. بیوپسی کبد در قطعی کردن تشخیص بالینی و رد کردن شرایط همراه شایع (مثل بیماری کبد چرب، هموکروماتوز) کمک‌کننده است، و ویژگی‌های بافت‌شناختی مرتبط با افزایش خطر بدخیمی را تعیین می‌کند (مثل تغییر سلول کوچک و بزرگ، بعداً توضیح داده می‌شود). وسعت آسیب سلول کبدی و التهاب را درجه‌بندی کرده، و پیشرفت اسکار را مرحله‌بندی می‌کند. چنین درجه‌بندی و مرحله‌بندی برای ارزیابی پیش‌آگهی و انتخاب‌های درمانی سودمند است.

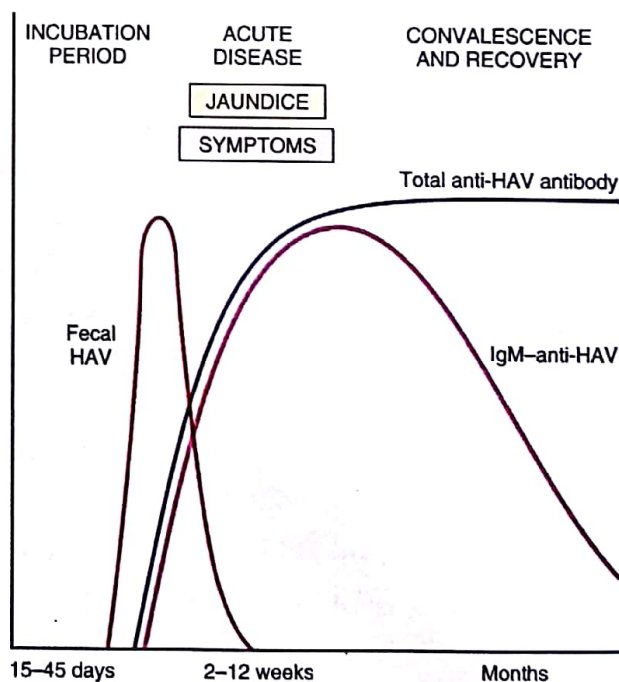
جدول ۶-۱۵. ویروس‌های هپاتیت

ویروس	هپاتیت A	هپاتیت B	هپاتیت C	هپاتیت D	هپاتیت E
نوع ویروس	ssRNA	dsDNA نسبی	ssRNA	ssRNA ناقص	ssRNA
خانواده ویروسی	هپاتوویروس، مرتبط با پیکورناویروس	هپادناویروس	فلاوی ویریده	ذرات ساب ویرال در خانواده دلتا ویریده	هپه ویروس
راه انتقال	مدفوعی - دهانی (آب یا غذای آلوده)	تزریقی، تماس جنسی، پری ناتال	تزریقی، استفاده از کوکائین داخل بینی یک عامل خطر ساز است.	تزریقی	مدفوعی - دهانی
دوره نهفتگی	۲-۶ هفته	۴-۲۶ هفته	۲-۲۶ هفته	مشابه HBV	۲-۸ هفته
شیوع بیماری کبدی مزمن	وجود ندارد	۱۰٪	۸۰٪~	۵٪ (عفونت همزمان)، ۷۰٪ با عفونت اضافه شونده	وجود ندارد
تشخیص آزمایشگاهی	شناسایی آنتی بادی IgM در سرم	شناسایی HBsAg یا آنتی بادی بر ضد HBcAg	PCR برای HCV RNA، نسل سوم ELISA جهت شناسایی آنتی بادی	شناسایی آنتی بادی های IgM و IgG HDV RNA، در سرم، HDAG	PCR جهت HEV RNA، شناسایی آنتی بادی IgM و IgG در سرم

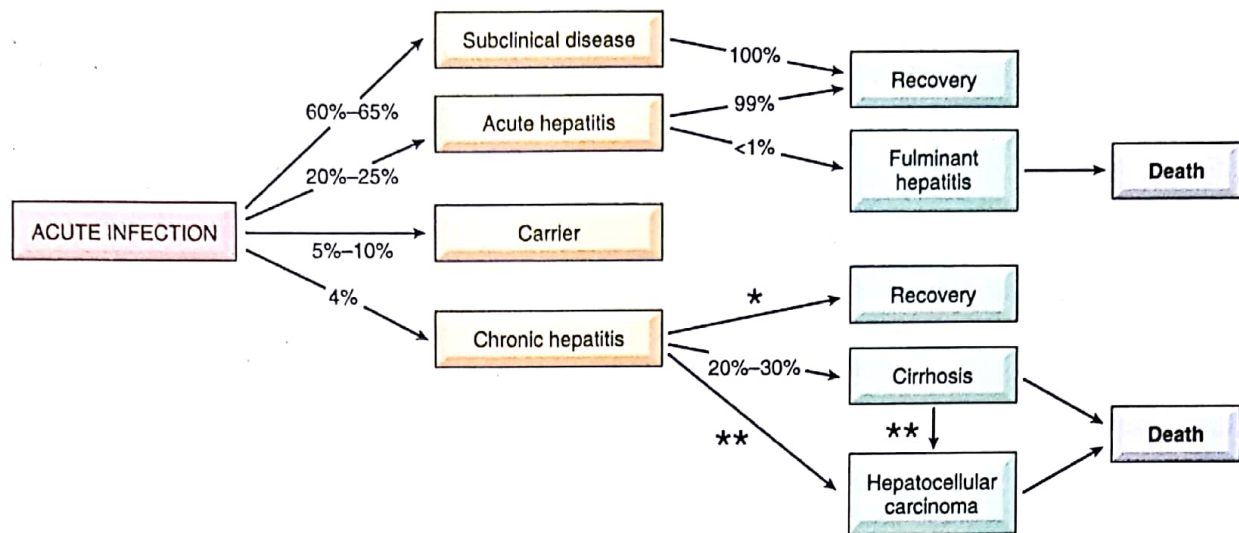
dsDNA: DNA دورشته‌ای، HBcAg: آنتی ژن مرکزی هپاتیت B، HBsAg: آنتی ژن سطحی هپاتیت B، HBV: ویروس هپاتیت B، HCV: ویروس هپاتیت C، HDAG: آنتی ژن هپاتیت D، HDV: ویروس هپاتیت D، HEV: ویروس هپاتیت E، IV: داخل سیاهرگی، PCR: واکنش زنجیره‌ای پلیمرز، ssRNA: RNA تک رشته‌ای.

ممکن است در کشورهای در حال توسعه و در جایی که مردم در شرایط شلوغ با شرایط بهداشتی بد زندگی می‌کنند، دیده شود. در بین کشورهای توسعه یافته، عفونت‌های تک گیر ممکن است با مصرف حلزون صدف دار خام یا بخارپز شده (صدف‌های خوراکی)، صدف‌های دوکفه‌ای، صدف‌های گوشتی) ایجاد شوند که این موجودات ویروس را از آبهای آلوده به فاضلاب انسانی گرفته و تغلیظ می‌کنند.

HAV یک پیکورناویروس کوچک، بدون پوشش و دارای RNA تک رشته‌ای است. بعد از خوردن، ویروس از مجرای گوارشی به کبد رسیده، در سلول‌های کبدی تکثیر یافته و به داخل صفرا و مدفوع دفع می‌شود. ویروس به خودی خود یک عامل توکسیک برای سلول‌های کبدی نیست و بنابراین به نظر می‌آید آسیب کبدی ناشی از صدمات وارد شده از طریق سلول‌های T به سلول‌های کبدی عفونی می‌باشد. همان طور که در شکل ۹-۱۵ نشان داده شده است، آنتی بادی‌های نوع ایمونوگلوبولین M (IgM) علیه HAV در شروع علائم در خون ظاهر می‌شوند. بهترین نشانگر تشخیصی بیماری شناسایی آنتی بادی IgM ضد HAV می‌باشد. آنتی بادی IgG پس از دوره نقاهت در خون باقی مانده و باعث ایمنی بر ضد عفونت



شکل ۹-۱۵. توالی شاخص‌های سرولوژیک در عفونت هپاتیت A حاد. ویروس هپاتیت A. روش معمولی برای اندازه گیری IgG ضد HAV وجود ندارد؛ بنابراین وجود این آنتی بادی از تفاضل بین anti HAV کل و نوع IgM آن به دست می‌آید.



شکل ۱۰-۱۵. نتایج بالقوه عفونت هپاتیت B در بزرگسالان، با شیوع تقریبی سالانه در ایالات متحده

* تخمین زده می‌شود میزان بهبودی هپاتیت مزمن ۱-۵٪ در هر سال باشد.

** خطر ایجاد کارسینوم هپاتوسلولار ۰.۲٪ در سال برای هپاتیت B مزمن و ۲.۵٪ در سال برای سیروز می‌باشد.

شده توسط ویروس هپاتیت B یک مشکل فراگیر است و شیوع تخمینی میزان ناقلین آن در سراسر جهان، ۴۰۰ میلیون می‌باشد. تخمین زده می‌شود که ویروس هپاتیت B امروزه بیش از دو میلیارد از افراد را در طی زندگیشان آلوده می‌کند. حدود ۸۰٪ تمام ناقل‌های مزمن در آسیا و حاشیه غربی اقیانوس آرام زندگی می‌کنند، جایی که شیوع هپاتیت B مزمن بیش از ۱۰٪ می‌باشد. در ایالات متحده تقریباً ۱۸۵۰۰۰ مورد عفونت جدید در سال وجود دارد. HBV در طی مراحل انتهایی دوره کمون طولانی (۲۶-۴ هفته) و در دوره‌های فعال هپاتیت حاد و مزمن در خون یافت می‌شود. همچنین این ویروس در تمام مایعات پاتولوژیک و فیزیولوژیک بدن به جز مدفوع وجود دارد. HBV یک ویروس مقاوم بوده و در برابر شرایط سخت ناشی از درجه حرارت و رطوبت مقاومت می‌کند. بنابراین، در حالی که خون و مایعات بدن راه‌های اولیه انتقال بیماری هستند ویروس ممکن است توسط تماس با ترشحات بدن مثل مایع منی، بزاق، عرق، اشک، شیر و افیوژن‌های پاتولوژیک گسترش یابد. در مناطق اندمیک انتقال عمودی از مادر به بچه در هنگام تولد راه عمده انتقال می‌باشد. در مناطق با شیوع پایین، انتقال عرضی از طریق تزریق خون، فرآورده‌های خونی، دیالیز و فرورفتن نوک سوزن به طور اتفاقی در بین کارکنان مراقبت‌های بهداشتی، سرنگ مشترک در بین معتادان تزریقی و انتقال از طریق آمیزش جنسی (هم‌جنس‌گرا یا با تمایل به جنس مخالف) سازوکارهای اولیه عفونت HBV می‌باشند. در یک سوم از بیماران منبع عفونت ناشناخته است. عفونت HBV بالغین، در اغلب موارد بهبود می‌یابد ولی انتقال

مجدد می‌گردد. در ایالات متحده، شیوع مثبت بودن سرم به تدریج با سن افزایش می‌یابد و در سن ۵۰ سالگی به ۴۰٪ می‌رسد.

موازین پیشگیری و اداره هپاتیت A شامل موارد زیر می‌باشند: (۱) دفع بهداشتی فضولات انسانی و توجه به بهداشت فردی، (۲) ایمن‌سازی غیرفعال با استفاده از ایمونوگلوبولین‌های سرم، در مورد افرادی که در ریسک خطر بالای عفونت بعد از تماس با ویروس هستند (بسیار جوان، بسیار مسن، یا دارای نقص ایمنی) و (۳) پیشگیری پیش از تماس (مثلاً قبل از مسافرت به مناطق اندمیک) یا بلافاصله بعد از تماس با استفاده از واکسن ویروسی غیرفعال شده.

ویروس هپاتیت B (HBV)

HBV می‌تواند باعث ایجاد سندرم‌های بالینی مختلفی شود:

- هپاتیت حاد با بهبودی و از بین رفتن ویروس
- هپاتیت برق‌آسا با نکرور حجیم کبدی
- هپاتیت غیرپیشرونده مزمن
- بیماری مزمن پیشرونده که گاهی به سیروز ختم می‌شود
- یک وضعیت ناقل بدون علامت
- بیماری مزمن کبدی ناشی از HBV پیش‌ساز مهمی در ایجاد کارسینوم سلول‌های کبدی است. شکل ۱۰-۱۵ شیوع تقریبی این موارد را نشان می‌دهد.

اپیدمیولوژی و انتقال. در سطح جهان، بیماری کبدی ایجاد

بکشد. سیر طبیعی بیماری حاد می‌تواند توسط شاخص‌های سرمی پیگیری شود (شکل ۱۱-۱۵):

- HBsAg قبل از شروع علائم ظاهر شده، در طی بیماری آشکار به اوج رسیده و سپس در عرض ۶-۳ ماه به میزان غیرقابل تشخیص می‌رسد.
- آنتی‌بادی علیه HBs تا زمانی که بیماری حاد برطرف نشده، بالا نمی‌رود و معمولاً تا چندین هفته تا چندین ماه بعد از ناپدید شدن HBsAg در سرم قابل تشخیص نیست. anti-HBs ممکن است برای تمام عمر باقی مانده، موجب مصونیت گردد. این واقعیت، اساس استفاده از استراتژی واکسیناسیون با استفاده از HBsAg غیر عفونی است.
- HBeAg، HBV-DNA و DNA پلی‌مراز بلافاصله بعد از HBsAg در سرم دیده می‌شوند و تمام آنها بیانگر تکثیر فعال ویروس می‌باشند. باقی‌ماندن HBeAg یک شاخص مهم تکثیر مداوم ویروس، عفونت‌زا بودن آن و احتمالاً پیشرفت آن به هیپاتیت مزمن است. پیدایش آنتی‌بادی‌های anti-HBe بیانگر این امر است که عفونت حاد، به اوج خود رسیده و رو به کاهش است.
- IgM ضد HBe در فاصله کمی قبل از شروع علائم در سرم دیده می‌شود که همزمان با شروع بالارفتن آمینوترانسفرازهای سرمی (مشخص‌کننده تخریب سلول‌های کبدی) است. در طی چندین ماه IgM ضد HBe، توسط IgG ضد HBe جایگزین می‌شود. همانند anti-HAV، روش اختصاصی جهت اندازه‌گیری anti-HBe از نوع IgG وجود ندارد ولی وجود آن از کاهش anti-HBe نوع IgM در کنار افزایش میزان تام anti-HBe، استنباط می‌گردد.

گاهی، گونه‌های جهش یافته‌ای از HBV پدیدار می‌شوند که قادر به تولید HBeAg نبوده، ولی هنوز توانایی تکثیر و بروز HBcAg را دارند (بیش از ۳۰٪ در مدیترانه‌ای‌ها، تا ۲۰٪ در ایالات متحده). در این بیماران، با وجود بار ویروسی HBV، سطح HBeAg ممکن است پایین یا غیرقابل شناسایی باشد. پدیده نگران‌کننده دوم، ظهور ویروس‌هایی است که به ایمنی ناشی از واکسیناسیون مقاومت، به طور مثال، جایگزینی آرژنین در آمینواسید ۱۴۵ HBsAg توسط گلیسین به طور واضحی شناسایی HBsAg توسط آنتی‌بادی‌های ضد HBsAg را مختل می‌کند.

در مراحل اولیه عفونت، ایمنی ذاتی از میزبان محافظت می‌کند، و پاسخ قدرتمند سلول‌های CD4⁺ و CD8⁺ اختصاصی ویروس که اینترفرون γ تولید می‌کنند باعث از بین

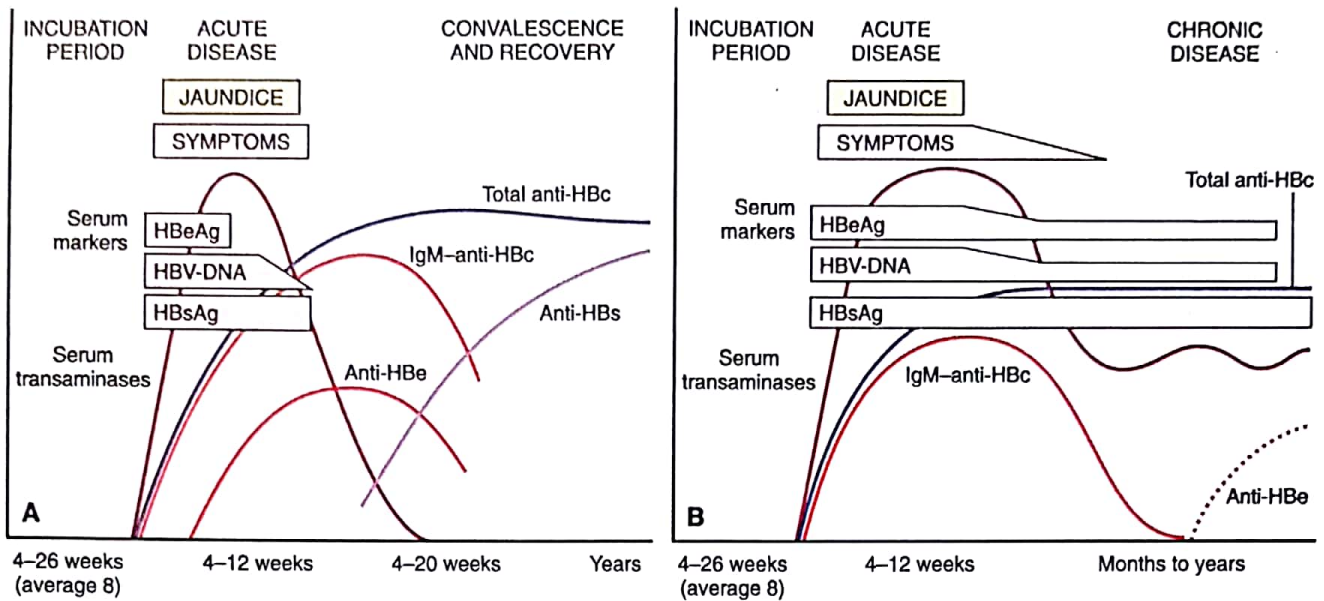
عمودی، باعث ایجاد بالای میزان عفونت پایدار می‌شود، چرا که نوزادان نمی‌توانند به طور کامل از عفونت بهبود یابند. افراد آلوده مزمن دارای خطر قابل توجه از ایجاد کارسینوم سلول کبدی هستند، که میزان بالای بدخیمی در آسیا و ملل حاشیه اقیانوس آرام را توجیه می‌کند.

ساختمان و ژنوم HBV. HBV عضوی از خانواده هپادناوایروس‌ها است که یک گروه از ویروس‌های حاوی DNA هستند و در گونه‌های حیوانی متعددی هیپاتیت ایجاد می‌کنند. لازمه تکثیر HBV، الحاق ویروس به DNA سلول میزبان نمی‌باشد ولی HBV ملحق شده اغلب در سلول‌ها یافت می‌شود. به طور کلی ویروس‌های ملحق شده، دارای حذف‌ها و بازآرایی‌های بسیاری بوده و معمولاً غیرفعال می‌شوند. ژنوم HBV یک مولکول DNA حلقوی است که بخشی از آن دورشته‌ای است. دارای ۳۲۰۰ نوکلئوتید بوده و موارد زیر را کد می‌کند:

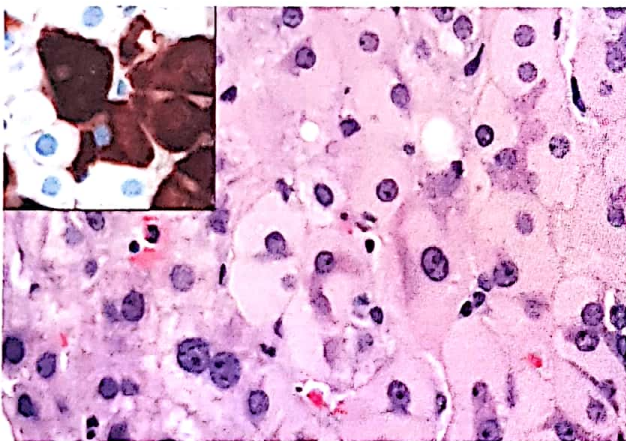
- منطقه پیش‌مرکزی / مرکزی پروتئین "مرکزی" نوکلئوکسیدی (آنتی‌ژن مرکزی هیپاتیت B [HBcAg])، و یک پروتئین پیش‌مرکزی که به عنوان آنتی‌ژن e هیپاتیت B در نظر گرفته می‌شود (HBeAg). HBcAg در سلول‌های کبدی عفونی باقی می‌ماند؛ HBeAg در خون ترشح شده و برای عفونت پایدار، ضروری است.
- گلیکوپروتئین پوششی، آنتی‌ژن سطحی هیپاتیت B (HBsAg)، ممکن است به مقدار زیاد ساخته شده و در خون ترشح گردد. HBsAg موجود در خون، ایمونوژن است.
- یک DNA پلی‌مراز با فعالیت نسخه‌برداری معکوس که جهش‌هایی را به میزان زیاد در ژنوم‌های ویروس تکثیر یافته تولید می‌کند.
- پروتئین HBV-X که به عنوان یک فعال‌کننده رونوشت‌برداری از بسیاری از ژن‌های میزبان و ویروس عمل کرده و این کار را از طریق تعامل با عوامل رونویسی مختلفی انجام می‌دهد. HBV-X جهت عفونت‌زایی ویروس مورد نیاز بوده و ممکن است از طریق تنظیم تجزیه و بیان p53، نقشی در ایجاد کارسینوم سلول‌های کبدی بازی کند (فصل ۶).

سیر بالینی

بعد از تماس با ویروس، یک دوره نهفته طولانی و بدون علامت وجود دارد که ممکن است به دنبال آن بیماری حادی ایجاد شود (بعداً توضیح داده می‌شود) که برای چندین هفته تا ماه طول



شکل ۱۱-۱۵. توالی شاخص‌های سرولوژیک در عفونت هپاتیت حاد (A, B) از بین رفتن عفونت حاد، (B) پیشرفت به سمت عفونت مزمن.



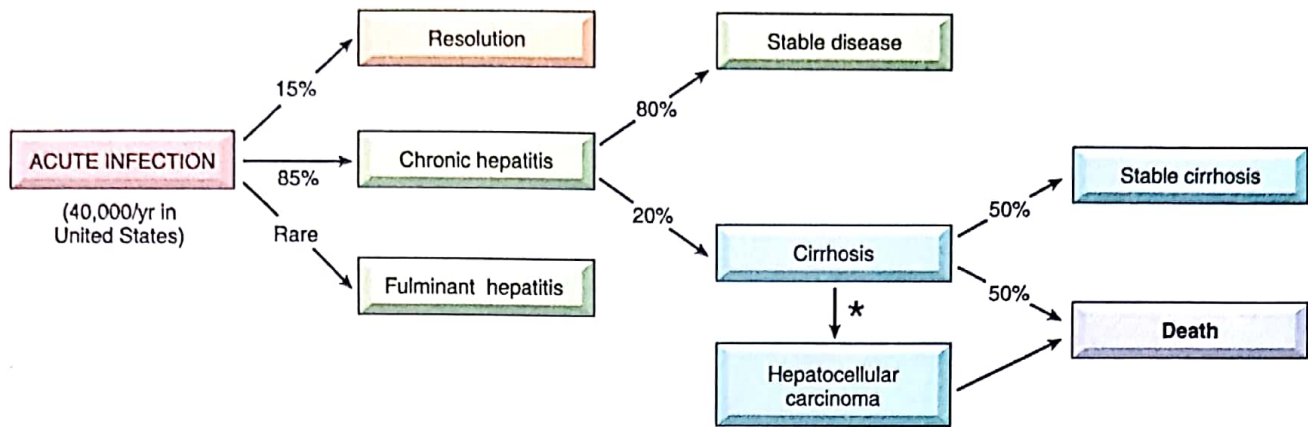
شکل ۱۲-۱۵. هپاتوسیت‌های 'شیشه مات' ground glass در هپاتیت B مزمن، به دلیل تجمع HBsAg در سیتوپلاسم، که آنکلوژیون سیتوپلاسمی بزرگ، کم‌رنگ، کمی گرانولار و صورتی در رنگ آمیزی هماتوکسیلین-انوزین دارند؛ رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی (داخل کادر) تأیید می‌کند که شبکه اندوپلاسمیک با آنتی ژن سطحی پر شده است (قهوه‌ای). HBsAg، آنتی ژن سطحی هپاتیت B.

صورت نمی‌گیرد. از آنجایی که آنتی ژن سطحی فقط می‌تواند به صورت بخشی از اجزای ویروس سالم از سلول خارج شود، آنتی ژن در این سلول‌ها تجمع یافته، آنکلوژیون سیتوپلاسمی بزرگی متشکل از شبکه اندوپلاسمیک مملو از آنتی ژن سطحی ایجاد می‌شود که ظاهری ظریف، با سطح صاف و گرانولار شبیه شیشه مات دارد.

رفتن عفونت حاد می‌شود. شواهد جاری نشان می‌دهند که HBV باعث آسیب مستقیم به سلول‌های کبدی نمی‌شود، و آسیب سلول‌های کبدی ناشی از کشتن سلول‌های آلوده به ویروس توسط سلول‌های سیتوتوکسیک $CD8^+$ T می‌باشد. هپاتیت B می‌تواند به طور گسترده‌ای با واکسیناسیون و غربالگری خون، اعضاء یا بافت‌های اهدایی قابل پیشگیری باشد. واکسن با استفاده از HBsAg خالصی که توسط مخمر تولید می‌شود، ساخته می‌گردد. واکسیناسیون باعث پاسخ حفاظتی آنتی‌بادی anti-HBs در ۹۵٪ شیرخواران، کودکان و نوجوانان می‌گردد. واکسیناسیون عمومی در تایوان و گامبیا باعث موفقیت چشم‌گیری شده ولی متأسفانه هنوز مورد پذیرش جهانی قرار نگرفته است.

ریخت‌شناسی

در نمای میکروسکوپی، هپاتیت B می‌تواند تمام خصوصیات بافت‌شناختی هپاتیت حاد و مزمن را که قبلاً توضیح داده شد، تولید کند، ولی برخی نمونه‌های بیوپسی کبد نیز ویژگی ریخت‌شناسی خاصی به عنوان سلول شیشه مات (ground glass) را نشان می‌دهند که تقریباً تشخیصی است، (شکل ۱۲-۱۵). در عفونت مزمن HBV، بعضی سلول‌های کبدی ممکن است ژنوم‌های ملحق شده ویروسی با ژنوم میزبان داشته باشند. اگر، برحسب اتفاق، ژن آنتی ژن سطحی به جایی از ژنوم میزبان نزدیک پیش‌برنده فعال آن ملحق شود، سلول به کارخانه‌ای برای تولید آنتی ژن سطحی تبدیل می‌گردد. معمولاً در چنین سلول‌هایی تکثیر کامل ویروس



شکل ۱۳-۱۵. نتایج بالقوه عفونت هپاتیت C در بزرگسالان، با شیوع تقریبی سالیانه آنها در ایالات متحده. تخمین‌های جمعیتی برای عفونت تازه تشخیص داده شده است؛ بخاطر زمان نهفته چندین دهه‌ای برای پیشرفت عفونت حاد به سیروز، میزان مرگ و میر سالیانه واقعی ناشی از هپاتیت C حدود ۱۰,۰۰۰ در سال است و به بیش از ۲۲,۰۰۰ مرگ در سال ۲۰۰۸ رسید. * خطر کارسینوم هپاتوسلولار ۱-۴ درصد در سال است.

ساختمان و ژنوم ویروس HCV یک ویروس RNA تک‌ رشته‌ای positive-sense، متعلق به خانواده فلاوی‌ویریده است. این ویروس حاوی نواحی انتهایی ۳' و ۵' به شدت حفظ شده است که تقریباً توالی ۹۵۰۰ نوکلئوتید را که به طور ذاتی بی‌ثبات بوده و پروتئین‌های ساختمانی و غیر ساختمانی را کد می‌کنند، در کنار هم نگهداری می‌کند. براساس توالی ژنتیک، HCV به شش ژنوتیپ تقسیم‌بندی می‌شود. البته، به دلیل اینکه تکثیر RNA کاملاً دقیق انجام نمی‌شود، هر فرد آلوده ممکن است واریان‌های مختلف HCV را داشته باشد که *quasispecies* نامیده می‌شود. ارتباط بین *quasispecies* و پیشرفت بیماری در حال ارزیابی است، ولی به نظر میرسد با افزایش تعداد *quasispecies*، پیش‌آگهی بدتر می‌شود. علاوه بر این، این تنوع به میزان زیادی تلاش در جهت ایجاد واکسن HCV را با شکست مواجه کرده است.

سیر بالینی

دوره نهفته برای هپاتیت C از ۲ تا ۲۶ هفته متغیر بوده که متوسط آن ۶ تا ۱۲ هفته است. هپاتیت حاد C در ۰.۷۵٪ افراد بدون علامت بوده و به راحتی مورد غفلت واقع می‌شود. بنابراین، اطلاعات زیادی در مورد این مرحله بیماری در دسترس نمی‌باشد. RNA ویروس هپاتیت C در خون برای روزها تا ۸ هفته براساس میزان تلقیح شده قابل تشخیص است. بالارفتن آمینوترانسفرازهای سرم طی ۲ تا ۱۲ هفته رخ می‌دهد. اگرچه آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده ضد HCV در طی چند هفته تا چند ماه ایجاد می‌شوند، ولی ایمنی مؤثری ایجاد نمی‌کنند (شکل

ویروس هپاتیت C

اپیدمیولوژی و انتقال. HCV نیز یک عامل مهم بیماری کبدی است. میزان ناقلین در جهان حدود ۱۷۵ میلیون نفر می‌باشد (میزان شیوع ۳٪، که در کشورهای مختلف از ۰/۱٪ تا ۱۲٪ متغیر است). سه تا چهار میلیون نفر در ایالات متحده دارای عفونت مزمن پایدار هستند، جایی که تعداد عفونت‌های اکتسابی جدید HCV در سال، از ۱۸۰,۰۰۰ در اواسط دهه ۱۹۸۰ به ۱۹۰۰۰ در سال ۲۰۰۶ کاهش یافته است. این تغییرات مطلوب ناشی از کاهش واضح هپاتیت C ناشی از انتقال خون (در نتیجه روش‌های غربالگری) و کاهش عفونت در افراد معتاد تزریقی (در ارتباط با اعمال احتیاطی ناشی از ترس از HIV) می‌باشد. با این وجود، میزان مرگ ناشی از HCV همچنان در طی ۲۰ تا ۲۵ سال، افزایش خواهد یافت که علت آن زمان نهفته طولانی مدت چند دهه‌ای بین عفونت حاد تا نارسایی کبدی است. راه اصلی انتقال، تلقیح از طریق خون است و تزریق مواد داخل وریدی حداقل ۰.۶٪ موارد را در ایالات متحده شامل می‌شود. انتقال از طریق فرآورده‌های خون خوشبختانه امروزه نادر است و فقط ۴٪ کل عفونت‌های حاد HCV را دربر می‌گیرد. تماس شغلی در بین کارکنان مراقبت‌های بهداشتی مسؤول ۴٪ دیگر موارد است. میزان انتقال از طریق آمیزش جنسی و انتقال عمودی کم است. عفونت‌هایی با منشأ ناشناخته ۹ تا ۲۷ درصد موارد را در بر می‌گیرند. HCV در مقایسه با HBV، میزان بالاتری از پیشرفت به سمت بیماری مزمن و در نهایت سیروز را دارد (شکل ۱۳-۱۵). در حقیقت، هپاتیت C شایع‌ترین علت نیاز به پیوند کبد در ایالات متحده می‌باشد.

می‌شود: ۱) عفونت همزمان حاد بعد از در معرض قرار گرفتن با سرمی حاوی هر دو ویروس HBV و HDV (۲) اضافه شدن عفونت جدید HDV بر یک ناقل مزمن HBV. در مورد اول، عفونت HBV باید قبل از اینکه HBsAg کافی برای ایجاد ویرونیهای کامل HDV استفاده شود کاملاً مستقر شده باشد. اغلب افراد مبتلا به عفونت همزمان قادر به پاک کردن ویروس و بهبودی کامل هستند. برعکس، در اغلب افراد با عفونت اضافه شده روند هپاتیت تسریع شده و در طی ۴-۷ هفته بعد به یک هپاتیت مزمن شدید تبدیل می‌شود.

عفونت HDV در تمام دنیا دیده می‌شود و با شیوع متغیر از ۸٪ بین ناقلین HBsAg در جنوب ایتالیا تا میزان بالای ۴۰٪ در آفریقا و خاورمیانه گزارش می‌شود. تعجب‌آور اینکه عفونت HDV در آسیای جنوب شرقی و چین، مناطقی که عفونت HBV اندمیک است، شایع نیست. اپیدمی‌های دوره‌ای در مناطق تحت حاره پرو، کلمبیا و ونزوئلا رخ می‌دهد. در ایالات متحده، عفونت HDV به میزان زیادی محدود به معنادران دارویی و افرادیست که به دفعات زیاد خون دریافت داشته‌اند (برای مثال هموفیلی‌ها)، که شیوع حدود ۱۰-۱٪ را نشان می‌دهند.

HDV RNA و آنتی ژن HDV (HDV Ag) دقیقاً قبل و در روزهای اول بیماری حاد علامت‌دار در خون و کبد دیده می‌شوند. آنتی بادی نوع IgM ضد HDV قابل اعتمادترین شاخص نشانگر تماس اخیر با HDV می‌باشد، چراکه تیتراهای بالا تنها در دوره کوتاه بلافاصله بعد از عفونت وجود دارند. عفونت همزمان حاد توسط HBV و HDV بهتر از همه با مشخص کردن IgM ضد HDVAg و HBcAg مشخص می‌شود (مشخص کننده عفونت جدید با HBV). در هپاتیت دلتای مزمن که ناشی از عفونت اضافه شده HDV است، HBsAg در سرم وجود دارد و آنتی بادی‌های ضد HDV (IgM و IgG) با تیترا پایین برای ماه‌ها و یا طولانی‌تر باقی می‌مانند.

ویروس هپاتیت E

هپاتیت HEV یک عفونت منتقل شونده از طریق آب از راه دستگاه گوارشی است که عمدتاً در سنین بعد از شیرخوارگی دیده می‌شود. HEV در هند اندمیک است که به علت آلودگی مدفوعی آب آشامیدنی رخ می‌دهد. شیوع آنتی بادی IgG بر علیه HEV نزدیک به ۴۰٪ در جمعیت هند می‌رسد. همه‌گیری‌هایی از آسیا، مناطق زیر صحرای آفریقا و مکزیک گزارش شده است. به نظر می‌رسد که عفونتهای تک‌گیر شیوع چندانی نداشته باشند و عمدتاً در افراد مسافر دیده شده که بیش از ۵۰٪ موارد هپاتیت ویروسی حاد تک‌گیر در هند را شامل می‌شود. در بسیاری از

۱۴-۱۵). پاسخ ایمنی قدرتمند با بکارگیری سلول‌های CD4⁺ و CD8⁺ منجر به عفونت HCV خود محدود شونده می‌گردد، ولی هنوز مشخص نشده که چرا فقط تعداد کمی از افراد توانایی پاکسازی عفونت HCV را دارند.

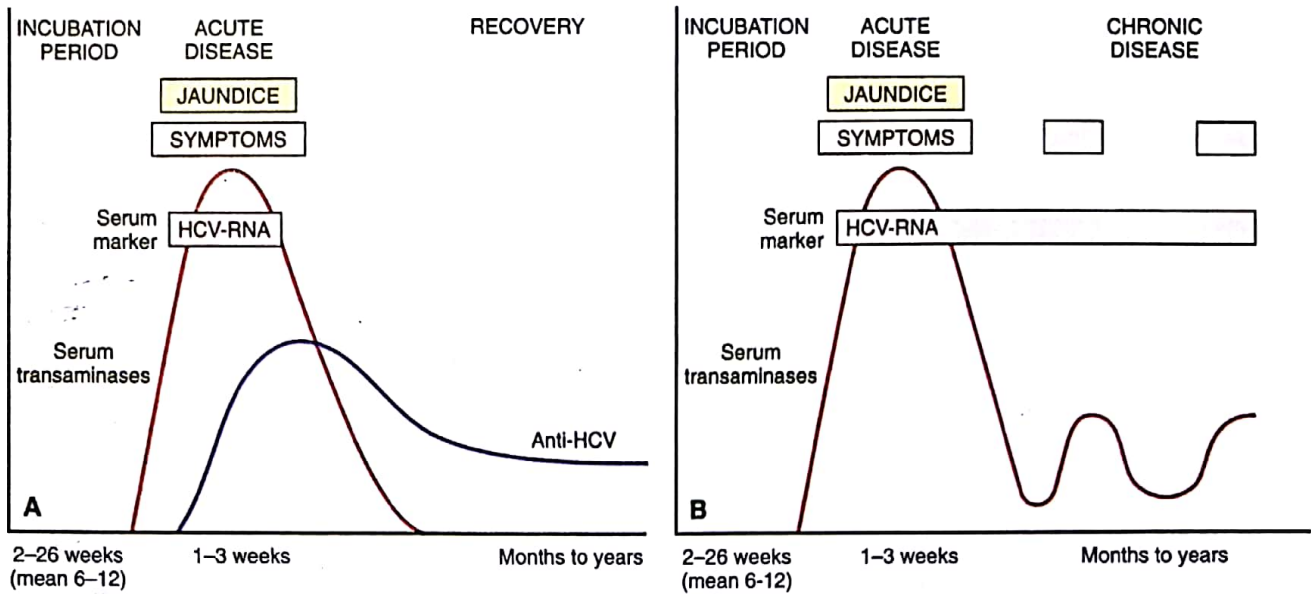
در عفونت پایدار، HCV-RNA در گردش قابل شناسایی است، و آمینوترانسفرازها به صورت دوره‌ای افزایش یافته یا به صورت مداوم بالا هستند ولی سطح آنها نوسان می‌کند. در درصد کمی از بیماران، با وجود پایدار ماندن بافت‌شناسی غیرطبیعی کبد، سطح آمینوترانسفرازها، طبیعی می‌باشد. افزایش فعالیت آنزیمی ممکن است حتی در غیاب علائم بالینی دیده شود که احتمالاً بیانگر دوره‌های عودکننده نکره‌ای سلول‌های کبدی است. عفونت پایدار مشخصه عفونت HCV بوده و در ۸۰٪ تا ۸۵٪ افرادی که دچار عفونت حاد بدون علائم بالینی شده‌اند، دیده می‌شود (شکل ۱۳-۱۵ را ببینید). سیروز در ۲۰٪ افراد که عفونت پایدار دارند، رخ می‌دهد: که می‌تواند در زمان تشخیص وجود داشته یا در طی ۲۰ سال ایجاد شود. از طرف دیگر، ممکن است بیمارانی با عفونت مزمن HCV برای دهه‌ها بدون پیشرفت به سمت سیروز وجود داشته باشند. هپاتیت برق‌آسا نادر است. هپاتیت C ریسک ایجاد کارسینوم سلول کبدی را به طور چشمگیری افزایش می‌دهد.

ریخت شناسی

از نظر میکروسکوپی، هپاتیت C مزمن خصوصیات معمول هپاتیت مزمن را که در بالا ذکر شد، بروز می‌دهد، ولی برخی یافته‌های شایع و مشخص مرتبط را دارد: (۱) تغییرات چربی، ناشی از تغییر متابولیسم لیپید در هپاتوسیت‌های آلوده، یا مقاومت به انسولین که به آن سندرم متابولیک می‌گویند (بعداً توضیح داده می‌شود)؛ (۲) انفیلتراسیون لنفوئیدی در مجاری پورت، گاهی همراه با فولیکول‌های لنفوئیدی خوب تشکیل یافته (شکل ۷-۱۵)؛ و (۳) آسیب مجرای صفراوی، که ممکن است به عفونت مستقیم کلانژیوسیت‌ها توسط ویروس مربوط باشد.

ویروس هپاتیت D

HDV که ویروس هپاتیت دلتا هم نامیده می‌شود، ویروس دارای RNA منحصر بفردی است که از نظر قدرت تکثیر نقص داشته و فقط وقتی که توسط HBsAg پوشیده شود قادر به ایجاد عفونت است. بنابراین، اگرچه از نظر طبقه‌بندی، متفاوت با HBV است ولی HDV برای تکثیر حتماً نیاز به عفونت همزمان با HBV دارد. هپاتیت دلتا در دو زمینه ایجاد



شکل ۱۴-۱۵. توالی شاخص‌های سرولوژیک هپاتیت C (A) عفونت حاد به همراه بهبودی. (B) پیشرفت به سمت عفونت مزمن.

عفونی یا غیرعفونی، به خصوص داروها و سموم می‌توانند اساساً سندرم‌های مشابهی را ایجاد کنند، مطالعات سرولوژی برای تشخیص هپاتیت ویروسی و تمایز انواع مختلف آن لازم است.

در ادامه به صورت خلاصه، سیر بالینی هپاتیت ویروسی را شرح می‌دهیم.

عفونت بدون علامت. تعجب‌آور نیست اگر بیماران در این گروه فقط بطور اتفاقی براساس افزایش جزئی آمینوترانسفرازهای سرم یا بعد از یافت شدن آنتی‌بادیهای ضد ویروسی شناخته شوند.

هپاتیت ویروسی حاد. هر کدام از ویروس‌های هپاتوتروپیک می‌توانند باعث هپاتیت ویروسی حاد شوند. عفونت حاد در جریان عفونت HBV به راحتی شناسایی شده ولی در جریان HCV به ندرت شناسایی می‌گردد. هر چند که توضیحات بعدی بیشتر بر پایه عفونت HBV می‌باشد، هپاتیت حاد ویروسی، صرف نظر از عامل بیماری‌زا، می‌تواند به چهار مرحله تقسیم شود: (۱) دوره نهفته (۲) یک مرحله علامت‌دار قبل از زردی، (۳) مرحله علامت‌دار همراه با زردی (بایرقان و صلیبه زرد و (۴) نقاقت.

اوج عفونت‌زایی که مربوط به ذرات عفونی ویروسی موجود در خون می‌باشد، در آخرین روزهای بدون علامت دوره نهفته و روزهای اولیه نشانه‌های حاد قرار دارد. مرحله قبل از زردی توسط علائم غیراختصاصی عمومی مشخص می‌شود. حس ناخوشی و

موارد، بیماری خودبخود محدود می‌شود. HEV همراه با بیماری کبدی مزمن یا ویرمی پایدار نیست. یک مشخصه ویژه این عفونت، مرگ و میر بالای آن در خانمهای حامله است که به ۲۰٪ می‌رسد. متوسط زمان نهفته بعد از مواجهه ۶ هفته (بین ۲-۸ هفته) است.

HEV یک ویروس فاقد کپسول و دارای RNA تک‌ رشته‌ای است. یک آنتی‌ژن ویژه، HEVAg، را می‌توان در طی عفونت فعال در سیتوپلاسم سلولهای کبدی دید. ویروس را می‌توان در مدفوع شناسایی کرد و آنتی‌بادی anti-HEV از نوع IgM و IgG نیز در سرم قابل شناسایی است.

فصل هپاتیت و عاقبت هپاتیت ویروسی

تعدادی از سندرم‌های بالینی ممکن است بعد از مواجهه با ویروس‌های هپاتیت ایجاد شوند:

- عفونت حاد بدون علامت: تنها شواهد سرولوژی موجود است.

- هپاتیت حاد: با زردی یا بدون زردی
- هپاتیت برق‌آسا: نکرور نسبتاً حجیم تا کاملاً حجیم کبد همراه با نارسایی کبدی.
- هپاتیت مزمن: با یا بدون پیشرفت به سیروز
- حالت ناقل مزمن: بدون علامت و بدون بیماری آشکار

تمام ویروس‌های دوستدار کبد الزاماً همه این سندرم‌های بالینی را ایجاد نمی‌کنند (جدول ۶-۱۵ را ببینید). همان طور که قبلاً ذکر شد، پایداری ویروس و ایجاد بیماری مزمن بعد از عفونت HCV در مقایسه با عفونت HBV شایع‌تر است. از آنجا که دیگر علل

شده‌اند (بعداً توصیف می‌شوند).

سبب‌شناسی و نه طرح بافت‌شناسی، مهمترین عامل تعیین‌کننده احتمال ایجاد هپاتیت مزمن پیشرونده است. بخصوص HCV بدنام بوده چرا که باعث هپاتیت مزمنی می‌شود که بدون توجه به مشخصات بافت‌شناسی در زمان ارزیابی اولیه، تبدیل به سیروز می‌شود (شکل ۱۳-۱۵ را ببینید).

خصوصیات بالینی هپاتیت مزمن بسیار متغیر بوده و پیشگویی کننده عاقبت آنها نیست. در بعضی از بیماران، تنها علامت بیماری مزمن بالا بودن مداوم میزان آمینوترانسفرازهای سرم است. شایع‌ترین علائم آشکار، خستگی و با شیوع کمتر احساس ناخوشی، از دست‌دادن اشتها و دوره‌های یرقان ملایم است. یافته‌های فیزیکی کم بوده و شایع‌ترین آنها آنژیوم عنکبوتی، سرخی کف دست، بزرگی اندک کبد و تندرns کبد است.

مطالعات آزمایشگاهی، ممکن است طولانی شدن زمان پروترومبین و در بعضی مواقع، هیپرگاماگلوبولینمی، هیپر بیلی‌روبینمی و افزایش مختصر در میزان آلکالن فسفاتاز را نشان دهد. گاهی اوقات در عفونت HBV و HCV، کمپلکس آنتی ژن - آنتی‌بادی در گردش ممکن است بیماری کمپلکس ایمنی به شکل واسکولیت (زیرجلدی یا احشایی) (فصل ۹) و گلوومولونفریت (فصل ۱۳) را ایجاد کند. کرایوگلوبولینمی در ۵۰٪ بیماران مبتلا به هپاتیت C دیده می‌شود.

سیر بالینی بسیار متغیر است. بیماران ممکن است خودبخود خوب شوند یا یک بیماری کند و بدون پیشرفت را برای سالها تجربه کنند. برعکس، بعضی از بیماران ممکن است بیماری سریعاً پیشرونده داشته و در طی چند سال دچار سیروز شوند. علل اصلی مرگ و میر، مربوط به سیروز می‌باشد که با نارسایی کبدی، انسفالوپاتی کبدی، استفرغ خونی حجیم ناشی از واریس‌های مری و کارسینوم سلول کبدی همراه است.

حالت ناقل. ناقل فردی است فاقد علامت که ارگانسیم را حمل کرده و بنابراین می‌تواند آنرا انتقال دهد. در مورد ویروسهای متمایل به بافت کبد، افراد ناقل کسانی هستند که:

- دارای یکی از ویروسها بوده ولی فاقد علامت یا هپاتیت بارز بافت‌شناختی در نمونه بیوپسی‌اند.
- دارای شواهد آسیب کبدی در بیوپسی هستند (مثلاً تنها فعالیت خفیف نکرولی التهابی و اسکار که در مراحل اولیه غیرسیروزی باقی می‌مانند) ولی الزاماً فاقد علائم یا ناتوانی می‌باشند.

پس هر دو گروه، مخازن عفونت را حمل می‌کنند. عفونت HBV، در اوایل زندگی، بخصوص از طریق انتقال عمودی در

بدن‌بال آن در طی چندین روز خستگی عمومی، تهوع و از دست دادن اشتها دیده می‌شود. کاهش وزن، تب با درجه پایین، سردرد، درد عضله و مفصل، استفراغ و اسهال علائم ثابتی نیستند. در حدود ۱۰٪ بیماران با هپاتیت حاد B، سندرمی شبیه به بیماری سرم دیده می‌شود که شامل تب، راش پوستی، و دردهای مفصلی بوده که مربوط به کمپلکس‌های ایمنی در گردش می‌باشد. افزایش آمینوترانسفرازهای سرمی مطرح‌کننده ارتباط این علایم با هپاتیت است. معاینه بالینی، یک کبد دردناک و اندکی بزرگ را نشان می‌دهد. در بعضی از بیماران، علائم غیراختصاصی شدیدتر بوده همراه با تب بالاتر، لرز تکان‌دهنده و سردرد و گاهی اوقات همراه با درد در ربع فوقانی طرف راست و بزرگی کبد همراه با تندرns است. جالب اینکه زمانی که یرقان ظاهر شده و این بیماران وارد مرحله زردی می‌شوند سایر علائم شروع به فروکش کردن می‌کنند. یرقان غالباً بواسطه هیپر بیلی‌روبینمی کونژوگه ایجاد شده که باعث ادرار تیره رنگی می‌شود. با آسیب سلولهای کبدی و در نتیجه نقص در کونژوگه کردن بیلی‌روبین، هیپر بیلی‌روبینمی غیرکونژوگه نیز ممکن است اتفاق افتد. مدفوع ممکن است دارای رنگ روشن بوده و احتباس نمکهای صفراوی ممکن است باعث خارش شود. یک مرحله زردی در بزرگسالان (ولی نه در بچه‌ها) با عفونت HAV معمول است، در حدود نیمی از بیماران HBV هم وجود دارد، و تقریباً در اکثر افراد مبتلا با عفونت HCV دیده نمی‌شود. در عرض چند هفته و شاید چندین ماه، یرقان و اکثر علائم عمومی دیگر برطرف می‌شوند و دوره نقاهت آغاز می‌گردد.

هپاتیت برق‌آسا. در تعداد بسیار کمی از بیماران مبتلا به هپاتیت حاد A، B، D یا E، به دلیل نکرور حجیم کبدی ممکن است نارسایی حاد کبدی ایجاد گردد (بجز بیماران دارای نقص ایمنی، HCV تقریباً هیچ‌وقت نارسایی کبدی حاد ایجاد نمی‌کند). مواردی که سیر چند هفته‌ای تا چند ماهه دارند، معمولاً «نکرور کبدی تحت حاد» نامیده شده و کبد این افراد هم نکرور حجیم و هم هیپرپلازی رزرناتیو را نشان می‌دهد. همان طور که بعداً بحث می‌شود، داروها و مواد شیمیایی نیز می‌توانند باعث نکرور حجیم کبدی گردند.

هپاتیت مزمن. هپاتیت مزمن به وجود شواهد سرولوژیک یا بیوشیمیایی یا علامتی بیماری مداوم یا عودکننده کبد برای بیشتر از ۶ ماه همراه با تأیید بافتی نکرور و التهاب اطلاق می‌شود. اگرچه ویروسهای هپاتیت مسئول غالب مواردند، ولی علتهای بسیاری برای هپاتیت مزمن مثل خودایمنی، داروها و سموم، بیماری ویلسون و نقص α_1 - آنتی‌تریپسین (AAT)، شناخته

می‌شود) انتقال یابد.

○ هپاتیت C تنها ویروسی است که در بیشتر موارد مزمن (chronic) می‌شود (تقریباً هیچ وقت حاد شناسایی نمی‌شود؛ ۸۵٪ یا بیشتر بیماران هپاتیت مزمن دارند که از میان آنها ۲۰٪ سیروز [Cirrhosis] می‌گیرند).

○ هپاتیت D، عامل دلتا (δ delta)، یک ویروس ناقص (δ effective) است، که به عفونت همزمان هپاتیت B برای قابلیت عفونت‌زایی و تکثیر نیازمند است.

○ هپاتیت E در نواحی استوایی (equatorial) اندمیک (endemic) و مکرراً همه‌گیر (epidemic) است.

● هم در هپاتیت ویروسی حاد و هم در مزمن، سلول‌های التهابی غالباً سلول‌های T هستند؛ این طرح آسیب است که متفاوت است؛ نه طبیعت انفیلاتراسیون.

● ارزیابی بیوپسی در هپاتیت ویروسی مزمن مهم‌ترین عامل درجه‌بندی و مرحله‌بندی بیماری است، که برای تصمیم‌گیری اینکه بیمار متحمل درمان‌های دشوار ضد ویروسی شود، استفاده می‌گردد.

● بیماران مبتلا به عفونت طولانی‌مدت HBV یا HCV حتی در غیاب سیروز در معرض خطر بالای ایجاد کارسینوم سلول کبدی می‌باشند.

هپاتیت خودایمن

هپاتیت خودایمن اختلال مزمنی است که با ویژگی‌های بافت‌شناسی مرتبط است که شاید قابل افتراق از هپاتیت ویروسی مزمن نباشند. این بیماری ممکن است سیری ملایم و بی‌سروصدا یا شدید داشته باشد و به طور معمول به صورت قابل توجهی به درمان‌های سرکوب‌کننده ایمنی جواب می‌دهد. ناهای برجسته عبارتند از:

- شیوع بیشتر در خانم‌ها (۷۰٪)
- عدم حضور نشانگرهای سرولوژیک مبنی بر عفونت ویروسی
- بالا بودن میزان IgG سرم (بیشتر از ۲/۵g/dL)
- تیترا بالای اتوآنتی‌بادی در ۸۰٪ موارد
- حضور انواع دیگر بیماری‌های خودایمنی که تا ۶۰٪ بیماران دیده می‌شود، شامل: آرتریت روماتوئید، تیروئیدیت، سندرم شوگرن، و کولیت اولسراتیو.

هپاتیت خودایمنی را می‌توان براساس نوع اتوآنتی‌بادی‌ها به زیرمجموعه‌هایی تقسیم کرد، ولی ارتباط این تقسیم‌بندی با درمان بالینی نامشخص مانده است. بیشتر بیماران، آنتی‌بادی‌های ضد هسته، آنتی‌بادی‌های ضد عضله صاف،

زمان تولد نوزاد، در ۹۵-۹۰٪ موارد ایجاد حالت ناقل می‌کند. در مقابل، فقط ۱۰-۱٪ عفونتهای HBV کسب شده در بزرگسالی تبدیل به حالت ناقل می‌شوند. افراد مبتلا به نقص ایمنی، استعداد ویژه‌ای برای ناقل شدن دارند. این وضعیت در رابطه با HDV کمتر روشن است، اگرچه خطر اندک ولی مشخصی برای ابتلاء به هپاتیت D بعد از انتقال خون وجود دارد که بیانگر حالت ناقل همراه با عفونت HBV است. تخمین زده می‌شود ۲/۰٪ تا ۶/۰٪ از کل جمعیت ایالات متحده ناقل HCV باشند.

سایر عفونت‌های ویروسی کبد

- عفونت ویروس اِشتاین بار (EBV) ممکن است باعث هپاتیت خفیفی در طول مرحله حاد مونونوکلئوز عفونی شود.
- عفونت سایتومگالو ویروس، خصوصاً در نوزادان یا افراد دارای نقص ایمنی، می‌تواند باعث تغییرات سایتومگالی شاخص این ویروس در تقریباً هر سلول موجود در کبد، شامل هپاتوسیت‌ها، کلانژیوسیت‌ها، و سلول‌های اندوتلیال شود.
- هریس سیمپلکس ممکن است هپاتوسیت‌ها را در نوزادان یا افراد دارای نقص ایمنی آلوده کرده، منجر به تغییرات سیتوپاتیک ویژه و نکروز کبدی گردد.
- تب زرد، که عامل مهم و جدی هپاتیت در کشورهای گرمسیری است، باعث آپوپتوز هپاتوسیت‌ها می‌شود، که می‌تواند گسترده باشد. هپاتوسیت‌های آپوپتوتیک به شدت اتوزینوفیلیک بوده و به نام پاتولوژیستی که اولین بار آنها را توصیف کرد به عنوان اجسام Councilman نامیده می‌شوند. ندرتاً، در بچه‌ها و افراد دارای نقص ایمنی، هپاتیت ممکن است به علت عفونت‌های ویروسی سرخک، آدنوویروس، یا ایتروویروس باشد.

خلاصه

هپاتیت ویروسی

- در الفبای ویروس‌های هپاتوتروپیک، چند وسیله حفظی آسان ممکن است مفید باشد:
- مصوت‌ها (هپاتیت A و E) هرگز باعث هپاتیت مزمن نمی‌شوند، فقط هپاتیت حاد (acute).
- فقط بی‌صداها (هپاتیت B، C، D) پتانسیل ایجاد بیماری مزمن دارند (C برای بی‌صدا [Consonant] و مزمن [Chronic]).
- هپاتیت B می‌تواند به وسیله خون (blood)، تولد (birthing)، و "bonking" (همان‌طور که در انگلستان گفته

- هپاتیت A یا هپاتیت B حاد برق‌آسا غیرقابل تفکیک باشند. ایزونیازید مثالی از سم کبدی ایدیوسینکراتیک است که می‌تواند باعث هپاتیت مزمنی شود که هپاتیت ویروسی مزمن را تقلید می‌کند و ممکن است با رفع عامل محرک برطرف بشود یا نه.
- سایر داروها (مثل مینوسیکلین و نیتروفورانتوئین) یا سموم می‌توانند باعث القای هپاتیت اتوایمون با همه‌تظاهرات بالینی و هیستولوژیک معمول این بیماری شامل اتوآنتی‌بادی‌ها، IgG افزایش یافته، و ارتشاح غنی از پلاسماسل‌ها در کبد، گردد. چنین مواردی بعضاً به درمان با داروهای سرکوب‌گر ایمنی پاسخ می‌دهند اما گهگاه هم این اتفاق رخ نداده و علی‌رغم قطع عامل ایجادکننده بیماری، به سمت سیروز پیشرفت می‌نماید.

بیماری کبد چرب الکلی و غیرالکلی

الکل عاملی شناخته شده برای بیماری کبد چرب در بزرگسالان است، و می‌تواند از نظر بافت‌شناسی به صورت استئاتوز، استئاتوهپاتیت، و سیروز ظاهر شود. در سال‌های اخیر شواهدی به دست آمده که وضعیت دیگری، که بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) نیز نامیده می‌شود، می‌تواند تمام طیف تغییرات کبدی را که به صورت معمول همراه با استفاده از الکل است، تقلید کند. NAFLD (که بعداً با جزئیات بحث می‌شود) با مقاومت به انسولین، چاقی، دیابت شیرین، افزایش فشارخون و دیس‌لیپیدمی، که همگی سندرم متابولیک نامیده می‌شوند، ارتباط دارد. از آنجایی که تغییرات ریخت‌شناسی بیماری کبد چرب الکلی و غیرالکلی از یکدیگر غیرقابل افتراق است، با هم بحث می‌شوند، سپس ویژگی‌های بالینی شاخص هر حالت بررسی می‌شوند.

ریخت‌شناسی

سه دسته تغییرات کبدی در بیماری کبد چرب مشاهده می‌شود: که می‌توانند با هر ترکیبی حاضر باشند: استئاتوز (تغییر چربی)، هپاتیت (الکلی یا استئاتوهپاتیت)، و فیبروز. استئاتوز کبدی. تجمع چربی سلول کبدی در هپاتوسیت‌های مرکز لبولی آغاز می‌شود. قطرات چربی از کوچک (میکروزیکولار) تا بزرگ (ماکروزیکولار) متفاوتند، و بزرگترین آنها سلول را پر کرده و منبسط می‌کند و منجر به جابجایی هسته می‌شود. همان طور که استئاتوز گسترده‌تر

آنتی‌بادی‌های کبدی/کلیوی میکروزومی و یا آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن کبدی/لوزالمعده‌ای محلول دارند. این آنتی‌بادی‌ها با روش‌های ایمونوفلورسانس یا ELISA قابل شناسایی می‌باشند. به نظر می‌رسد سلول اصلی دخیل در آسیب سلولی در جریان هپاتیت خودایمن، سلول‌های کمک‌کننده $CD4^+$ باشند. هپاتیت خودایمن ممکن است به صورت هپاتیت مزمن خفیف تا شدید تظاهر کند. پاسخ به درمان‌های سرکوب ایمنی معمولاً بسیار خوب است، اگرچه بهبود کامل بیماری معمول نیست. خطر کلی سیروز که علت اصلی مرگ در این بیماران می‌باشد، ۵٪ است.

ریخت‌شناسی

گرچه هپاتیت خودایمنی طرح‌های آسیب مشابهی با هپاتیت ویروسی حاد یا مزمن دارد، از لحاظ پیشرفت بافت‌شناسی بازه زمانی متغیری دارد. در هپاتیت ویروسی، فیبروز به طور معمول سال‌ها یا دهه‌ها بعد از تجمع آرام آسیب پارانشیم رخ می‌دهد، در حالی که در هپاتیت خودایمنی، به نظر می‌رسد که مرحله سریعی از آسیب سلولی شدید و التهاب رخ داده و بعد از آن اسکار به سرعت ایجاد می‌شود. به طرز جالب و به دلایل نامعلومی، این موج سریع آسیب هپاتوسیت و نکروز معمولاً تحت بالینی است. سیر بالینی با تعداد محدودی از طرح‌های بافت‌شناسی مرتبط می‌باشد:

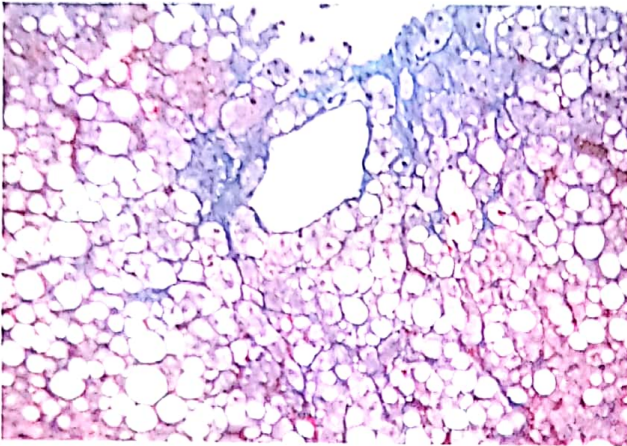
- آسیب بسیار شدید هپاتوسیت مربوط به نکروز پیوسته^(۱) گسترده
- التهاب قابل توجه همزمان با اسکار پیشرفته
- سیروز مرحله آخر و بدون فعالیت، همراه با آسیب سلولی و التهاب بسیار اندک. زمانی این گروه اخیر شایع‌ترین یافته در زمان تشخیصی بود ولی آگاهی بالینی نسبت به هپاتیت خودایمنی منجر به تشخیص بیماری در مراحل زودرس شده است. قابل توجه آنکه ارتشاح التهابی در هپاتیت خودایمنی اغلب شامل تعداد فراوانی پلاسماسل است.

آسیب ناشی از دارو/توکسین تقلیدکننده هپاتیت

بسیاری از داروها اثراتی دارند که می‌توانند خصوصیات هپاتیت ویروسی یا خودایمنی حاد یا مزمن را تقلید کنند.

- همان طور که قبلاً ذکر شد، مسمومیت با استامینوفن یکی از علل مهم نارسایی حاد کبد است که باعث پیوند کبد می‌شود. ویژگی‌های بافت‌شناسی ممکن است از خصوصیات

1- Confluent necrosis



شکل ۱۵-۱۵. بیماری کبد چرب. استئاتوز ماکروویکولار که اغلب در اطراف ورید مرکزی شاخص تر است و با افزایش شدت بیماری به سمت مجاری پورت گسترش می‌یابد. چربی داخل سیتوپلاسمی بصورت واکنش‌های روشن دیده می‌شود. مقداری فیبروز (رنگ آبی) در طرح ویژه اطراف سینوزوئیدی تحت عنوان «chicken wire fence» وجود دارد (رنگ تریکروم ماسون).

که معمولاً کمتر از ۳cm قطر دارند - کوچکتر از آنهایی که برای هپاتیت ویروسی مزمن معمول هستند - (شکل ۱۵-۱۷). کبد سیروتیک مرحله نهایی ممکن است وارد یک فاز "سوخته"^(۲) فاقد تغییر چربی و سایر خصوصیات معمول شود (شکل ۱۵-۱۸). موارد زیادی از سیروز کریپتوژنیک، بدون علت واضحی، امروزه به عنوان NASH "سوخته" شناخته می‌شوند.

بیماری کبدی ناشی از الکل

مصرف بیش از حد اتانل عامل بیش از ۶۰٪ موارد بیماری مزمن کبد در کشورهای غربی و مسؤول ۴۰ تا ۵۰ درصد مرگ‌های ناشی از سیروز است. مدارک آماری زیر بیانگر وخامت این مسأله در ایالات متحده است:

- بیش از ۱۰ میلیون آمریکایی الکلی هستند.
- مصرف بیش از حد الکل پنجمین عامل مرگ می‌باشد و مسؤول ۸۰,۰۰۰ تا ۸۵,۰۰۰ مرگ سالانه است. از این مرگ‌ها ۲۰,۰۰۰ مستقیماً مربوط به مرحله نهایی سیروز می‌باشد؛ و ۱۰,۰۰۰ تا ۱۲,۰۰۰ ناشی از تصادفات اتوموبیل است.
- ۲۵-۳۰٪ بیماران بستری شده در بیمارستان دارای مسائلی مربوط به سوء مصرف الکل هستند.

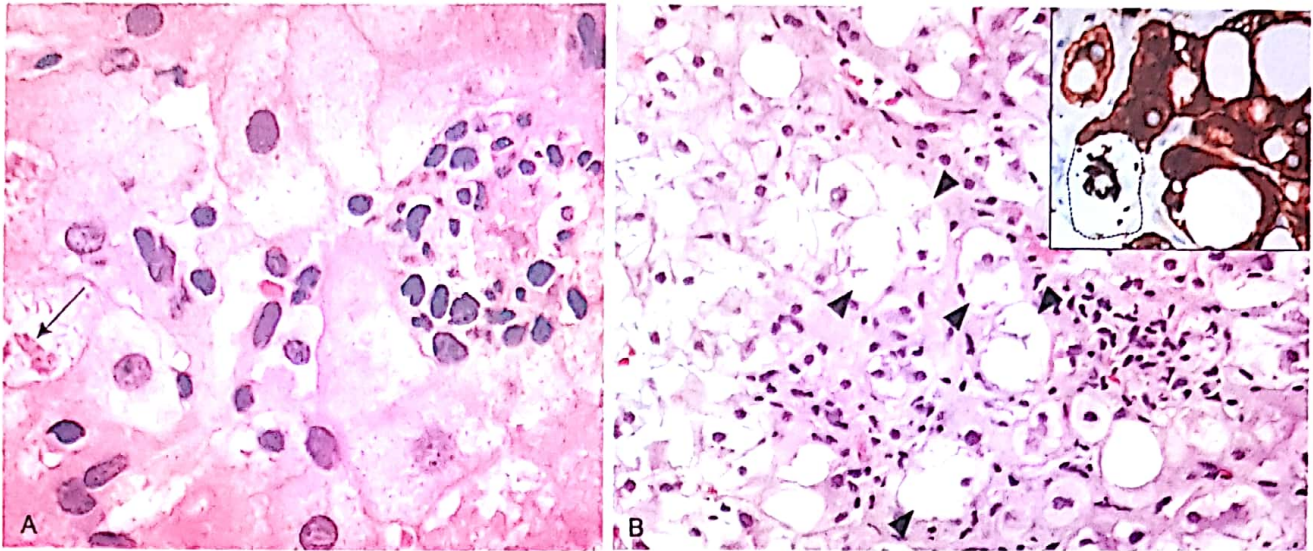
می‌شود، تجمع چربی از ورید مرکزی به سمت هپاتوسیت‌های میان‌لبولی و نهایتاً نواحی اطراف پورت پیش می‌رود (شکل ۱۵-۱۵). از نظر ماکروسکوپی، کبد چرب ناشی از استئاتوز بزرگ بوده (تا ۶-۴ کیلوگرم)، نرم، زرد و چرب است.

استئاتوهپاتیت. این تغییرات به طور معمول در صورت مصرف الکل نسبت به NAFLD برجسته‌تر هستند، ولی می‌توانند با درجات مختلف در بیماری کبد چرب ناشی از هر علتی نیز بروز کنند:

- **تورم سلول کبدی.** کانون‌های منفرد یا تجمعی از سلول‌ها دچار تورم و نکروز می‌شوند؛ مثل استئاتوز، این ویژگی‌ها بیش از همه در نواحی مرکز لبولی بارز هستند.
- **اجسام مالوری - دنک.** این اجسام شامل کلاف‌های درهم پیچیده فیلامان‌های بینابینی (شامل کراتین‌های اوبیکینه شده ۸ و ۱۸) هستند و به صورت انکلوزیون‌های سیتوپلاسمی ائوزینوفیلیک در هپاتوسیت‌های دژنره دیده می‌شوند (شکل ۱۵-۱۶).
- **ارتشاح نوتروفیلی.** ارتشاح به طور غالب نوتروفیلی ممکن است به داخل لبول نفوذ یافته و اطراف سلول‌های دژنره، به خصوص آنهایی که دارای اجسام مالوری - دنک هستند تجمع یابند. لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها نیز ممکن است در مجاری پورت یا پارانشیم دیده شوند (شکل ۱۵-۱۶A,B).
- **استئاتوهپاتیت به همراه فیبروز.** تمام انواع بیماری کبد چرب یک طرح مشخص ایجاد اسکار دارند. مانند سایر تغییرات، به نظر می‌رسد فیبروز ابتدا در نواحی مرکز لبولی به صورت اسکلروز ورید مرکزی دیده شود. اسکار اطراف سینوزوئید بعد در فضای دیس ناحیه مرکز لبولی ظاهر شده و سپس به سمت خارج گسترده می‌شود، و دور هپاتوسیت‌های منفرد یا تجمعات کوچک آنها را با یک طرح توری سیمی^(۱) احاطه می‌کند (شکل ۱۵-۱۵). این رشته‌های ظریف فیبروزی احتمالاً به مجاری پورت متصل شده و سپس شروع به متراکم شدن می‌کنند تا سپتای فیبروزی مرکزی - پورتال را تشکیل دهند. با برجسته‌تر شدن آنها، کبد ظاهری ندولار و سیروتیک به خود می‌گیرد. از آنجایی که در اکثر موارد بیماری کبد چرب علت زمینه‌ای هم چنان باقی می‌ماند، ادامه تقسیم ندول‌های ایجاد شده توسط اسکارهای جدید دور سینوزوئیدی، منجر به سیروز Laennec یا میکروندولار کلاسیک می‌شود. در ابتدای سیر، بیماری کبد زرد رنگ، چرب و بزرگ است. با این حال، با آسیب مداوم در طی سال‌های بعد، کبد تبدیل به یک ارگان غیرچرب، چروکیده و قهوه‌ای متشکل از ندول‌های سیروتیک می‌شود

1- Chicken wire fence pattern

2- burned-out



شکل ۱۶-۱۵. هپاتیت الکلی. A، تجمع سلولهای التهابی، محل هپاتوسیت نکروزه را نشان می‌دهد. جسم مالوری در سلول کبدی دیگری حضور دارد (پیکان). B، استئاتوهپاتیت همراه با تعداد زیادی هپاتوسیت باد کرده (سر پیکان‌ها) شامل اجسام مالوری دنک بارز می‌باشد؛ دسته‌هایی از سلول‌های التهابی نیز دیده می‌شود؛ داخل کادر رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی کراتین‌های ۸ و ۱۸ (قهوه‌ای) را همراه با اکثر هپاتوسیت‌ها شامل آنهایی که دارای واکوئل‌های چربی هستند نشان می‌دهد، که بیانگر رنگ آمیزی سیتوپلاسمی طبیعی می‌باشد، ولی در سلول باد کرده (خط نقطه چین)، کراتین‌ها درون جسم مالوری دنک کلاپس شده، سیتوپلاسم را خالی می‌گذارند.

می‌رسد که مقدار و نوع ماده‌ای که فرد می‌نوشد ممکن است خطر ایجاد بیماری کبدی را تحت تأثیر قرار دهد. برای مثال، میگساری افراطی بیشتر از مصرف مداوم ولی اندک باعث آسیب کبد می‌شود. احتمالاً باید عوامل خطر ژنتیکی دخیل باشند ولی هیچ شاخص ژنتیکی معتبری برای استعداد ابتلا مشخص نشده است. در غیاب فهم روشن از عوامل آسیب‌زا که بر سلامت کبدی اثر می‌گذارند، هیچ حد بالای مطمئنی برای مصرف الکل را نمی‌توان توصیه کرد.

متابولیسم اتانل از طریق الکل دهیدروژناز و سیستم اکسید کننده میکروزومی اتانول، در فصل ۷ توضیح داده شده است. همان طور که ذکر گردید، القای سیتوکروم P-450 توسط مصرف مزمن الکل، منجر به افزایش تبدیل سایر داروها به متابولیت‌های سمی می‌شود. به خصوص، این مورد می‌تواند متابولیسم استامینوفن به متابولیت‌های بسیار سمی را تسریع بخشد و خطر آسیب کبدی را حتی با مقادیر درمانی افزایش دهد. ما در اینجا، اثرات مضر الکل و محصولات جانبی آن را روی عملکرد سلول‌های کبدی مورد بحث قرار می‌دهیم.

استئاتوز سلولهای کبدی ناشی از سازوکارهای متعددی می‌باشد: (۱) شانت سوبستراها دور از کاتابولیسم و هدایت آنها به طرف بیوسنتز چربی که بخاطر تولید مقدار زیاد

مصرف مزمن الکل دارای اثرات سوء متعددی است (فصل ۷). در بین مهم‌ترین آنها، انواع مشخص و دارای همپوشانی بیماری کبد چرب مربوط به الکل توضیح داده می‌شود: (۱) استئاتوز کبدی، (۲) هپاتیت الکلی، و (۳) فیروز و سیروز، که جمعاً تحت نام بیماری الکلی کبد نامگذاری می‌شوند (شکل ۱۹-۱۵).

در ۹۰ تا ۱۰۰ درصد افرادی که شدیداً الکل مصرف می‌کنند کبد چرب (یعنی استئاتوز کبدی)، ایجاد شده و از میان آنها ۳۵-۱۰٪ هپاتیت الکلی می‌گیرند، در حالی که تنها در ۲۰-۸٪ الکل‌های مزمن سیروز ایجاد می‌شود. استئاتوز، هپاتیت الکلی، و فیروز ممکن است مستقل از هم ایجاد شوند، بنابراین آنها ضرورتاً نماینده یک طیف پیوسته نیستند. کارسینوم سلول کبدی در ۱۰٪ تا ۲۰٪ بیماران مبتلا به سیروز الکل رخ می‌دهد.

پاتوزنز

مصرف کوتاه‌مدت تا حدود ۸۰g اتانل در روز (۶-۵ قوطی آبجو یا ۹-۸ اونس از نوشیدنی الکلی ۸۰٪) عموماً تغییرات برگشت‌پذیر و ملایم کبدی مثل کبد چرب ایجاد می‌کند. مصرف مزمن ۸۰-۴۰g/day یک مرز برای آسیب جدی محسوب می‌شود. بنا به دلایلی که ممکن است مربوط به کاهش متابولیسم معده‌ای اتانل و تفاوت در ترکیب بدن باشد، خانمها بیشتر از آقایان مستعد به آسیب کبدی هستند، به نظر



شکل ۱۷-۱۵. سیروز الکلی، ندولاریته شاخص منتشر در سطح راکه توسط بافت اسکار فیبروی زمینه‌ای ایجاد شده، نشان می‌دهد. میانگین اندازه ندول ۳ میلی‌متر است. ته رنگ سبز به علت ایستایی صفرا است.

ویژگی‌های بالینی

استاثوز کبدی ممکن است بصورت بزرگی کبد با افزایش خفیف بیلی‌روبین و آلکالن فسفاتاز سرم دیده شود. درگیری شدید کبد غیرمعمول است. قطع مصرف الکل و فراهم کردن غذای مناسب، درمان کافی است.

تخمین زده شده است که ۲۰-۱۵ سال مصرف بیش از حد الکل برای ایجاد سیروز الکلی لازم است، ولی هپاتیت الکلی می‌تواند بعد از چند هفته یا چند ماه مصرف مداوم ظاهر شود. شروع بیماری به طور معمول حاد بوده و اغلب به دنبال مصرف شدید و سنگین رخ می‌دهد. علایم بالینی و آزمایشگاهی ممکن است خفیف یا شدید باشند. بیشتر بیماران با ضعف، بی‌اشتهایی، کاهش وزن، ناراحتی قسمت فوقانی شکم، کبد بزرگ دردناک و تب تظاهر می‌کنند. علائم آزمایشگاهی معمول شامل هیپر بیلی‌روبینمی، بالا بودن آلکالن فسفاتاز و لوکوسیتوز نوتروفیلی است. آلانین آمینوترانسفراز و آسپاراتات آمینوترانسفراز سرم افزایش می‌یابند ولی معمولاً زیر ۵۰۰ U/mL باقی می‌مانند. چشم‌انداز، غیرقابل پیش‌بینی است؛ هر دوره از هپاتیت حدود ۲۰-۱۰٪ خطر مرگ را به همراه دارد. در صورت تکرار حملات، تقریباً یک‌سوم بیماران در عرض چند سال دچار سیروز می‌شوند؛ هپاتیت الکلی ممکن است بر روی سیروز نیز سوار شود.

علائم سیروز الکلی شبیه به انواع دیگر سیروز است که قبلاً بیان شد. بطور شایع اولین علایم سیروز مربوط به عوارض فشار خون بالای پورت است. استیگماهای سیروز (برای مثال اتساع شکم همراه با آسیت، دست‌ها و پاها تحلیل‌رفته، کاپوت مدوزا) ممکن است تظاهرات اولیه باشند. از طرف دیگر، بیماری ممکن است ابتدا با خونریزی مرگبار واریس‌ها یا انسفالوپاتی

نیکوتین آمید - آدنین دی‌نوکلئوتید احیا شده توسط دو آنزیم اصلی متابولیسم الکل، الکل دهیدروژناز و استالدئید دهیدروژناز حاصل می‌شود، ۲) اختلال در ترکیب و ترشح لیپوپروتئین‌ها، و ۳) افزایش کاتابولیسم محیطی چربی.

علل هپاتیت الکلی ناشناخته است، ولی ممکن است از یک یا چند محصول سمی اتانول و متابولیت‌هایش برخاسته شود:

- **استالدئید** (متابولیت اصلی الکل) باعث پراکسیداسیون لیپید و ایجاد ترکیب اضافی پروتئین استالدئید می‌شود که باعث گسیختگی اسکلت سلولی و عملکرد غشاء می‌گردد.
- **الکل** مستقیماً بر ساختار اسکلت سلولی (که با اجسام مالوری - دنک به نمایش در می‌آید) و عملکرد میتوکندری و سیالیت غشاء اثر می‌گذارد.

- **گونه‌های واکنش دهنده اکسیژن** که در طی اکسیداسیون اتانول توسط سیستم اکسیداسیون میکروزومی اتانول ایجاد می‌شوند با پروتئین‌ها و غشاهای وارد واکنش شده و آنها را تخریب می‌کنند. گونه‌های واکنش دهنده اکسیژن هم‌چنین توسط نوتروفیل‌هایی که در نواحی نکروز هپاتوسیتی ارتشاح می‌یابند، تولید می‌شوند.

- **التهاب ناشی از سایتوکاین و آسیب سلولی** تابلوی اصلی هپاتیت الکلی و بیماری کبدی ناشی از الکل می‌باشد. به نظر می‌رسد TNF عامل اصلی آسیب باشد. IL-1، IL-6 و IL-8 نیز ممکن است شرکت داشته باشند. محرک‌های اصلی تولید سایتوکاین‌ها در بیماری کبدی ناشی از الکل عبارتند از گونه‌های واکنش دهنده اکسیژن (که در بالا ذکر شد) و تولیدات میکروبی (مثل اندوتوکسین) ناشی از باکتری‌های روده.

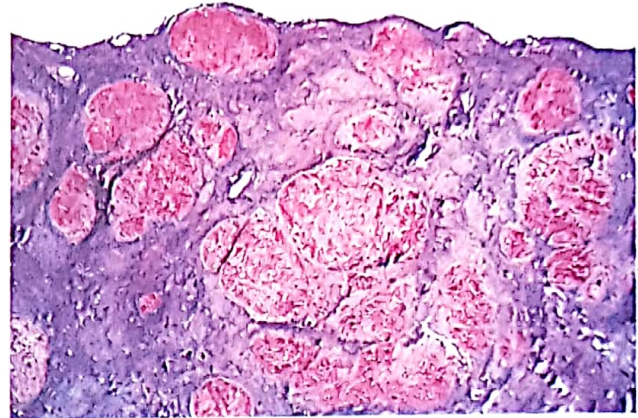
از آنجا که تولید استالدئید و رادیکال‌های آزاد در مناطق مرکز لبولی پارانشیم بیش از سایر نقاط است، این مناطق بیشترین حساسیت را به آسیب توکسیک دارند. فیروز اطراف سلولی و فیروز سینوزوئید در این مناطق از لبول ایجاد می‌شود. هم‌زمان بودن هپاتیت ویروسی، به خصوص هپاتیت C، یک عامل اصلی تسریع بیماری کبد در الکلی‌ها است. شیوع هپاتیت C در بیماران با بیماری الکلی حدود ۳۰٪ است (و برعکس).

به دلایل ناشناخته، سیروز فقط در تعداد کمی از الکلی‌های مزمن رخ می‌دهد. با پرهیز از استعمال مشروبات الکلی به طور کامل، در تمام موارد می‌توان پسرفت اسکار و تبدیل کبد میکروندولار، با رزنراسیون را به یک ارگان سیروتیک ماکروندولار مشاهده کرد. ندرتاً، پسرفت سیروز هم وجود دارد.

خلاصه

بیماری کبد الکلی

- بیماری کبد الکلی سه تظاهر اصلی دارد: استئاتوز کبدی، هپاتیت الکلی، و سیروز، که ممکن است به تنهایی یا در ترکیب با هم رخ دهند.
- مصرف ۵۰-۶۰ g/day الکل آستانه ایجاد بیماری کبد الکلی می باشد.
- سیروز به طور معمول بعد از ۱۰ تا ۱۵ سال نوشیدن یا بیشتر ایجاد می شود، ولی در نسبت کمی از الکی های مزمن رخ می دهد؛ سیروز الکلی تظاهرات ریخت شناسی و بالینی مشابهی با سیروز به علت هپاتیت ویروسی دارد.
- اثرات متعدد پاتولوژیک الکل شامل تغییر در متابولیسم چربی، کاهش خروج لیپوپروتئین ها، و آسیب سلولی ناشی از گونه های واکنش دهنده اکسیژن و سایتوکاین ها می باشد.



شکل ۱۵-۱۸. استئاتوهپاتیت منجر به سیروز. ندول های کوچک در بافت فیبروز به رنگ آبی به دام افتاده اند؛ تجمع چربی در این مرحله سوخته دیده نمی شود (رنگ آمیزی ماسون تریکروم).

بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD)

NAFLD حالت شایعی است که در آن بیماری کبد چرب در افرادی که الکل مصرف نمی کنند، ایجاد می شود. کبد می تواند هر سه نوع تغییرات گفته شده را نشان دهد (استئاتوز، استئاتوهپاتیت، و سیروز). واژه استئاتوهپاتیت غیر الکلی (NASH) برای توصیف ویژگی های بارز آسیب کبدی، مثل افزایش ترانس آمینازها و خصوصیات بافت شناسی هپاتیت استفاده می شود. NAFLD به صورت ثابت با مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک (در پایین توضیح داده شده) مرتبط می باشد. سایر ناهنجاری های شایع همراه عبارتند از:

- دیابت نوع ۲ (یا سابقه خانوادگی) آن
- چاقی، عمدتاً چاقی مرکزی (نمایه توده بدنی بیش از 30 kg/m^2 در سفیدپوستان و بیش از 25 kg/m^2 در آسیایی ها).
- دیس لیپیدمی (هیپرتری گلیسریدمی، HDL پایین، LDL بالا).
- فشارخون بالا

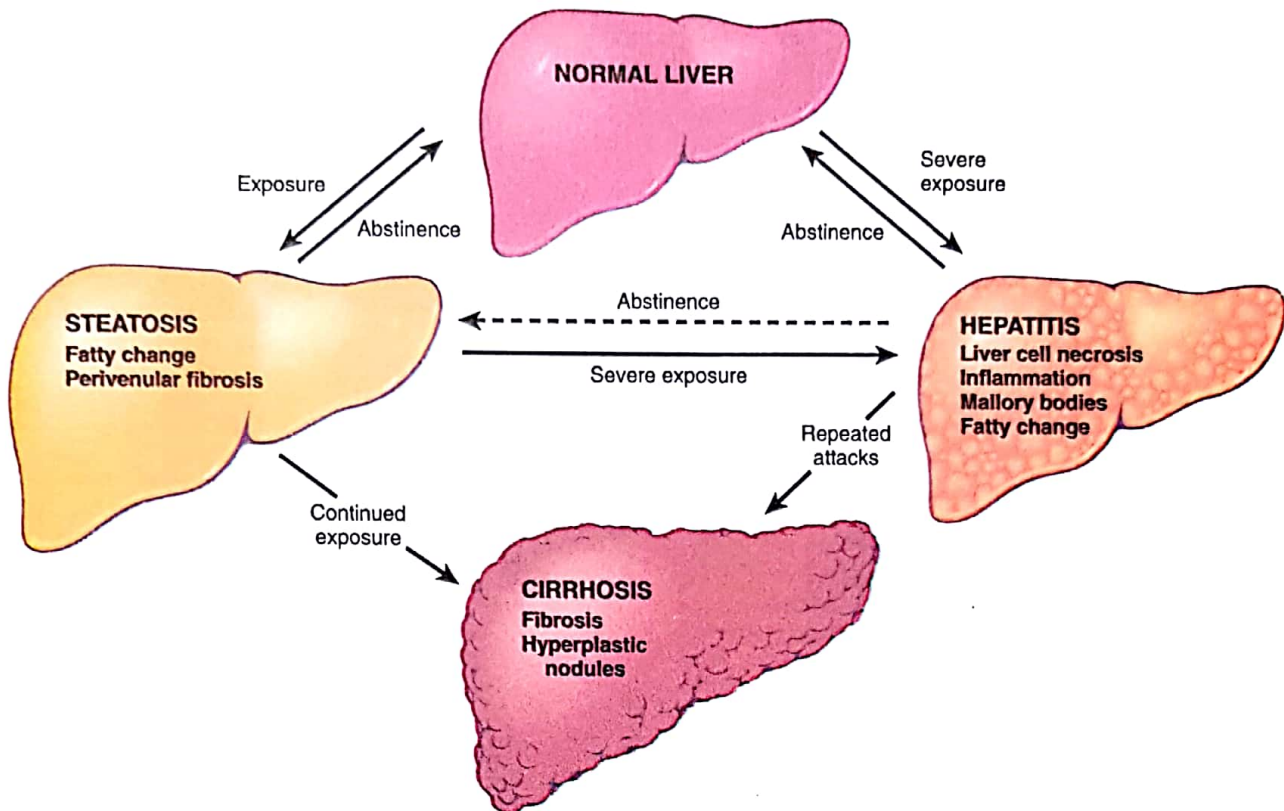
پاتوژنز

سندرم متابولیک به صورت داشتن حداقل دو مورد از موارد زیر تعریف می شود: چاقی، مقاومت به انسولین، دیس لیپیدمی، و فشارخون بالا. در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک، وجود دیابت نوع ۲ و چاقی بهترین شاخص پیشرفت بیماری و فیبروز شدید است. مقاومت به انسولین منجر به تجمع تری گلیسریدها در هپاتوسیت ها از طریق

کبدی تظاهر کند. در موارد دیگر، شروع آرام ضعف، کسالت، کاهش وزن و از دست دادن اشتها، قبل از ظهور یرقان، آسیت و ادم محیطی خود را نشان می دهند. یافته های آزمایشگاهی، بیانگر اختلال در حال ایجاد کبدی هستند که با افزایش میزان آمینوترانسفرازها، هیپر بیلی روبینمی، افزایش متغیر آلکالان فسفاتاز، هیپوپروتئینمی (گلوبولین، آلبومین و فاکتورهای انعقادی) و آنمی همراه است. در نهایت، سیروز ممکن است از نظر بالینی خاموش بوده و فقط در زمان اتوپسی یا وقتی که استرسی مثل عفونت یا تروما، باعث بهم خوردن تعادل بطرف نارسائی کبد می شود کشف گردد. در الکی های مزمن، الکل می تواند یک منبع عمده کالری در رژیم غذایی باشد، جایگزین سایر مواد مغذی شده و منجر به سوء تغذیه و کمبود ویتامین (برای مثال تیامین و ویتامین B12) شود. اختلال در عملکرد هضمی که به طور اولیه مربوط به آسیب مزمن مخاط روده و معده، و پانکراتیت است، این شرایط را پیچیده تر می کند.

پیش آگهی درازمدت برای افراد الکلی دچار بیماری کبدی متغیر است. مهمترین وجه درمان پرهیز از الکل است. بقای پنج ساله نزدیک به ۹۰٪ در افراد است که از الکل پرهیز کرده و فاقد یرقان، آسیت یا استفراغ خونی می باشند ولی این میزان به حد ۵۰-۶۰٪ در افرادی که آشامیدن الکل را ادامه می دهند افت می کند. در مراحل نهایی بیماری، علل مرگ ناگهانی عبارتند از:

- نارسایی کبدی
- خونریزی حجیم دستگاه گوارش
- عفونت همزمان (که این بیماران به آن مستعد هستند)
- سندرم کلیوی - کبدی
- کارسینوم سلول کبدی در ۳-۶٪ موارد.



شکل ۱۹-۱۵. بیماری کبد الکلی. روابط متقابل میان استئاتوز کبدی، هپاتیت الکلی و سیروز الکلی همراه با توصیف نماهای ریخت‌شناسی کلیدی در سطح میکروسکوپی نمایش داده شده‌اند. همان طور که در متن ذکر شد، باید توجه کرد که استئاتوز، هپاتیت الکلی و سیروز نیز ممکن است مستقلاً ایجاد شوند و در یک مسیر نباشند.

فیروز نیز ممکن است بدون علامت بوده، اگرچه تعدادی ممکن است دچار خستگی، کسالت، ناراحتی ربع فوقانی راست یا علایم شدیدتر بیماری مزمن کبد باشند. بیوپسی کبد برای تشخیص ضروری است. خوشبختانه، به نظر می‌رسد شیوع پیشرفت از استئاتوز به استئاتوهپاتیت فعال و سپس از استئاتوهپاتیت فعال به سیروز کم باشد. با این وجود، به نظر می‌رسد NAFLD علت مهم در پاتوژنز سیروز گروهی از بیماران با سیروز "کریپتوژنیک" باشد.

به علت خصوصیات مشترک آنها، بروز بیماری شریان کرونر در بیماران مبتلا به NAFLD افزایش یافته است. درمان کنونی NAFLD مستقیماً به کاهش چاقی و مقاومت به انسولین مربوط است. کارآزمایی‌های بالینی با پیوگلیتازون، محرکی برای فاکتور رونویسی γ -PPAR، که بیان ژن‌های حساس به انسولین را تنظیم می‌کند، در بیماران غیردیابتی با استئاتوهپاتیت اثبات شده با بیوپسی، فایده قابل توجهی را با شواهد بازگشت تغییرات بافت‌شناسی NAFLD نشان داده‌اند. به نظر می‌رسد اصلاح سبک زندگی (رژیم و ورزش) مؤثرترین نوع درمان باشد. با نزدیک شدن شیوع سندرم متابولیک و NAFLD به

حداقل سه مکانیسم می‌گردد:

- اختلال اکسیداسیون اسیدهای چرب
- افزایش سنتز و برداشت اسیدهای چرب
- کاهش ترشح کبدی لیپوپروتئین با وزن مولکولی بسیار پایین (VLDL)

هپاتوسیت‌های مملو از چربی به شدت به محصولات پراکسیداسیون چربی ناشی از تحریک اکسیداتیو که می‌توانند به میتوکندری و غشاء پلاسمایی آسیب زده، ایجاد آپوپتوز کنند، حساسند. سطح TNF، IL-6 و کموکاین MCP-1 در نتیجه استرس اکسیداتیو یا آزاد شدن از بافت چربی احشایی، افزایش یافته و این امر در آسیب کبدی و التهاب دخیل است. شواهدی دال بر نقش مهم لپتین و آدیپونکتین در تنظیم این فرآیندها در حال شناسایی هستند.

NAFLD شایع‌ترین علت افزایش تصادفی آمینوترانسفرازهای سرم می‌باشد. بیشتر بیماران مبتلا به استئاتوز بدون علامت هستند، بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت فعال و

همراهی دارد؛ در حالی که هیچ مدرک مشخصی که نشان دهد سالیسیلات‌ها نقش علیتی در این بیماری دارند وجود ندارد، به عنوان احتیاط استفاده از آسپیرین در کودکان و نوجوانانی که بیماری تب‌دار دارند، کنتراندیکه می‌باشد. عواملی که به عنوان علت اختلال عملکرد میتوکندریال مشابهی شناخته شده‌اند شامل تتراسیکلین، والپروات و سموم موجود در میوه نارس akee، که در جامائیکا مشهور است، می‌باشند. رژیم‌های درمان ضد ویروس بسیار فعال (HAART) که برای بیماری HIV استفاده می‌شود نیز ممکن است باعث آسیب‌های بافت‌شناسی مشابه شود، ولی به دلایل نامشخص، این بیماران دچار موربیدیتی واضح نمی‌شوند.

ریخت‌شناسی

یافته پاتولوژیک کلیدی استئاتوز میکروویکولار هیپاتوسلولار است. بررسی میتوکندری سلول کبدی با میکروسکوپ الکترونی، بزرگی پلئومورف و الکترون - لوسنت بودن ماتریکس، با شکست کریستال‌ها و از دست رفتن اجسام متراکم را نشان می‌دهد. به طور اختصاصی همراه سندرم ری، ادم مغزی حضور دارد. آستروسیت‌ها متورم بوده و تغییرات میتوکندریال مشابه آنهایی که در کبد ایجاد می‌گردد، دیده می‌شود. التهاب قابل توجه و نیز هرگونه شواهد دال بر عفونت ویروسی غایب هستند. عضلات اسکلتی، کلیه‌ها، و قلب نیز ممکن است تغییر چربی میکروویکولار و تغییرات میتوکندری را نشان دهند، گرچه این تغییرات خفیف‌تر از تغییرات موجود در کبد هستند.

بیماری‌های کلاستاتیک کبد

بیماری‌های کلاستاتیک کبد شامل مواردی است که منجر به اختلال عملکرد اولیه هیپاتوسلولار (مثل کلاستاز نوزادی، کلاستاز دارویی، سپسیس) یا آسیب‌های مجرای صفراوی، شامل موارد مکانیکی (مثل انسداد مجاری به وسیله سنگ یا تومور) یا التهابی (مثل بیماری‌های خودایمنی) می‌شوند. به هر حال، بیماری‌های مجرای صفراوی نمی‌توانند به طور واضح به داخل کبدی یا خارج کبدی تقسیم شوند، زیرا ممکن است بیماری هر دو بخش داخل و خارج کبدی را مبتلا ساخته، و نیز اختلالات صفراوی منحصراً خارج کبدی می‌توانند باعث تغییرات ثانویه داخل کبد شوند. ما ابتدا اهمیت بیماری‌های کلاستاتیک کبد را بحث می‌کنیم، گروه ناهمگونی از اختلالاتی که به عنوان شاه‌علامت بالینی علایم و نشانه‌های خود، کلاستاز دارند؛ انسداد صفراوی تحت عنوان

میزان اپیدمیک، NAFLD اطفال نیز تبدیل به مشکل فزاینده‌ای شده است. در کودکان، تظاهر صدمات بافت‌شناسی کمی متفاوت است: التهاب و اسکار در مجاری پورت و نواحی اطراف پورت مشخص‌تر بوده، و ارتشاح تک‌هسته‌ای بیشتر از ارتشاح نوتروفیلی وجود دارد.

خلاصه

بیماری کبد چرب غیرالکلی

- بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) با سندرم متابولیک، چاقی، دیابت نوع ۲، و دیس‌لیپیدمی و یا افزایش فشارخون مرتبط است.
- NAFLD ممکن است تمام تغییرات مرتبط با بیماری کبد الکلی: استئاتوز، استئاتوهپاتیت (NASH) و سیروز را نشان دهد، اگرچه ویژگی‌های استئاتوهپاتیت (مثل تورم هپاتوسیت، اجسام مالوری دنک، و ارتشاح نوتروفیلی) اغلب کمتر از آسیب مربوط به الکلی بارز هستند.
- با گسترش اپیدمی چاقی به گروه‌های سنی اطفال، شناسایی NAFLD اطفال در حال افزایش است، اگرچه الگوی بافت‌شناسی آن کمی از آنچه در بالغین دیدیم، متفاوت است.

آسیب ناشی از دارو/توکسین همراه با استئاتوز

استئاتوز دلایل گسترده‌ای دارد، شامل سوءمصرف الکل، تغذیه نام‌وریدی، آمیودارون، و متوترکسات. دسته خاصی که شایسته تأکید است آسیب میتوکندری ایجاد کرده و منجر به استئاتوز میکروویکولار هیپاتوسلولار منتشر می‌شود، که معمولاً با اختلال عملکرد حاد و بالقوه کشنده شدید کبد همراه است. مثال کلاسیک آن سندرم ری (Reye) است، بیماری نادری که عمدتاً کودکان کمتر از ۴ سال را که بیماری ویروسی دارند درگیر می‌کند. شروع بیماری با استفراغ مهلک بوده و با بی‌قراری یا لتارژی و هپاتومگالی همراه می‌شود. سطوح بیلی‌روبین، آمونیاک، و آمینوترانسفرازهای سرم اساساً در زمان بروز علایم طبیعی می‌باشد. گرچه اغلب بیماران بهبود می‌یابند، حدود ۲۵٪ به سمت کوما پیشرفت می‌کنند که با افزایش سطوح بیلی‌روبین، آمینوترانسفرازها و خصوصاً آمونیاک سرمی همراه است. مرگ ناشی از زوال عصبی پیشرونده یا نارسایی کبدی روی می‌دهد. نجات یافته‌های بیماری جدی‌تر ممکن است دچار اختلالات عصبی پایدار شوند.

سندرم ری با مصرف آسپیرین در طول بیماری ویروسی

کلستاز مجرای کوچک (داکتولی) یک یافته شوم‌تر است، جایی که کانال‌های هرینگ و مجاری کوچک صفراوی در حد فاصل مجاری پورت و پارانشیم گشادتر شده و حاوی توبی‌های صفراوی مشخصی هستند (شکل B، ۲۰-۱۵). این تغییر که خصوصیت معمول انسداد صفراوی نیست، اغلب همراه یا حتی مقدم بر ایجاد شوک سپتیک می‌باشد.

سیروز صفراوی اولیه

سیروز صفراوی اولیه (PBC) یک بیماری کلستاتیک کبدی، پیشرونده، مزمن و گاهی مرگ‌آور است که با تخریب مجاری صفراوی داخل کبدی، التهاب و اسکار پورت و ایجاد سیروز و نارسایی کبدی در طی سالها تا دهه‌ها مشخص می‌گردد (جدول ۷-۱۵). مهم‌ترین خصوصیت PBC یک تخریب غیرچرکی در مجاری صفراوی داخل کبدی با اندازه کوچک و متوسط می‌باشد. PBC بیماری است که بیشتر در خانم‌های میانسال دیده می‌شود و اوج بروز آن بین ۴۰-۵۰ سال می‌باشد. اسم این بیماری کمی غلط است، زیرا PBC مرحله نهایی همیشه سیروتیک نیست. بعضی بیماران ممکن است به خاطر افزایش شدید فشارخون پورت در غیاب سیروز بمرند یا متحمل پیوند شوند، اگرچه سیرین، که معمولاً کلستاز شدید مقاوم به درمان را نشان می‌دهند، به طور کامل سیروتیک هستند.

پاتوژنز

بیش از ۹۰٪ بیماران مبتلا به PBC، تیتیر بالای آنتی‌بادی‌های ضد اسید دهیدروژنازهای میتوکندری را نشان می‌دهند. هنوز مشخص نشده است که چرا پاسخ ایمنی بر ضد این ناحیه آنزیمی ایجاد شده و چرا مجاری صفراوی داخل کبدی هدف این آنتی‌بادی‌ها می‌باشند. شواهد اخیر مطرح می‌کنند که تماس با مواد بیگانه خاص می‌تواند منجر به تغییر پروتئین‌های میتوکندریایی شده و منجر به راه‌اندازی احتمالی پاسخ ایمنی گردد.

سیر بالینی

شروع PBC بی‌سر و صدا است، ولی بیماری اغلب زمانی جلب توجه می‌کند که بیمار هنوز بدون علامت است در حالی که در آزمایشات معمول افزایش آلکالین فسفاتاز سرم کشف می‌شود. تشخیص معمولاً به وسیله اثبات آنتی‌بادی‌های ضد میتوکندری و یافته‌های معمول بیوپسی داده می‌شود. بیماران اغلب با خارش ظاهر می‌کنند و معمولاً وجود بیماری پیشرفته ثابت می‌شود.

بیماری‌های درخت صفراوی خارج کبدی بررسی خواهد شد.

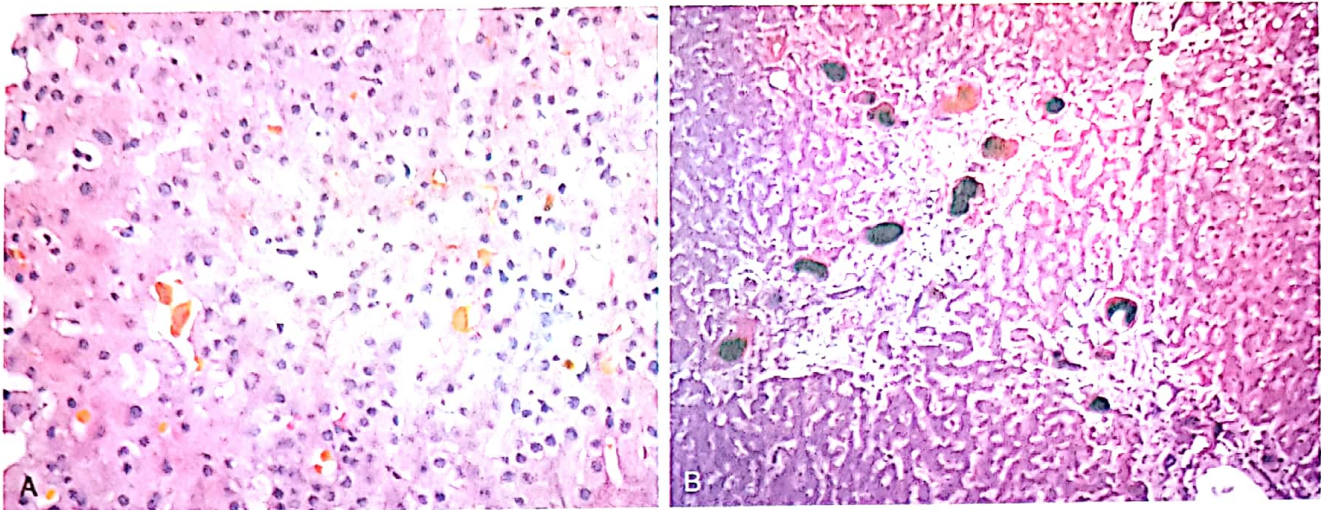
کلستاز نوزادی

همان طور که قبلاً اشاره شد، افزایش گذرای خفیف در بیلی‌روبین غیرکونژوگه سرم در نوزادان طبیعی شایع است. هایپر بیلی‌روبینمی کونژوگه طولانی که بیش از ۱۴ روز اول زندگی طول بکشد کلستاز نوزادی نام دارد. علل اصلی شامل آترزی صفراوی خارج کبدی (بعداً بحث می‌شود) و سایر اختلالاتی هستند که به عنوان هپاتیت نوزادی نامیده می‌شوند. هپاتیت نوزادی نه یک وضعیت اختصاصی و نه اختلالی ضرورتاً التهابی است. در عوض، یافته کلستاز نوزادی باید جستجوی دقیقی را برای بیماری‌های سمی، متابولیک و عفونی کبد برانگیزد. با آگاهی بیشتر از علت و ابزارهای تشخیصی بهتر، هپاتیت نوزادی ایدیوپاتیک تنها ۱۰ تا ۱۵٪ موارد هپاتیت نوزادی را شامل می‌شود. تظاهر بالینی شیرخواران با هر شکلی از کلستاز نوزادی به طور معمول به صورت زردی، ادرار تیره، مدفوع روشن یا بی‌رنگ، و هپاتومگالی است. درجات مختلفی از اختلال ساخت کبدی، مثل هایپوپروترومبینمی، ممکن است وجود داشته باشد. تمایز بین دو علت شایع کلستاز نوزادی - آترزی خارج کبدی و هپاتیت ایدیوپاتیک - حائز اهمیت زیادی است، زیرا درمان قطعی آترزی صفراوی به مداخله جراحی نیاز دارد، در حالی که جراحی ممکن است بر سیر بالینی کودکی با هپاتیت نوزادی ایدیوپاتیک اثر سوء داشته باشد. خوشبختانه، تمایز بین این بیماری‌ها می‌تواند در حدود ۹۰٪ موارد با استفاده از داده‌های بالینی و بیوپسی کبدی انجام شود.

کلستاز ناشی از سپسیس

سپسیس ممکن است کبد را از طرق زیادی تحت تأثیر قرار دهد. این راه‌ها شامل اثرات مستقیم عفونت باکتریایی داخل کبدی (مثل تشکیل آبسه یا کلانژیت باکتریایی) و ایسکمی ناشی از شوک سپتیک (به خصوص وقتی که کبد سیروزی است) یا در پاسخ به تولیدات میکروبی در حال گردش می‌باشد. مورد اخیر اغلب منجر به کلستاز در جریان سپسیس می‌شود، به خصوص زمانی که عفونت سیستمیک ناشی از ارگاناسم‌های گرم منفی باشد.

شایع‌ترین تغییر، کلستاز کانالیکولار، با توبی‌های صفراوی درون کانالیکول‌های مرکز لبولی می‌باشد (شکل A، ۲۰-۱۵). یافته‌های بافت‌شناسی شامل سلول‌های کوپفر فعال بارز و التهاب خفیف پورت است، ولی نکروز سلول کبدی کم یا غایب می‌باشد.



شکل ۲۰-۱۵. A. کلستاز ناشی از سپسیس. توبی‌های صفراوی بارز در کانالیکول‌های متسع در ناحیه مرکز لبولی وجود دارند. **B.** کلستاز داکتولی. تجمعات سفت بزرگ و تیره صفراوی درون کانال‌های متسع هرینگ و داکتول‌های محل اتصال پورت - پارانشیم وجود دارد. این ویژگی، نمایانگر سپسیس شدید کنونی یا در حال وقوع، با اندوتوکسمی مرتبط می‌باشد.

interface خفیف نیز ممکن است وجود داشته باشد. خصوصیات، گاهی با هپاتیت خودایمنی همپوشانی دارد؛ این سندرم همپوشانی تنها زمانی تشخیص داده می‌شود که جزء هپاتیتی بسیار بارز بوده و یافته‌های سرولوژیک برای هپاتیت خودایمنی نمادین باشند.

دو راه منتهی به بیماری کبدی مرحله آخر شناخته شده‌اند، هر دو سال‌ها یا دهه‌ها طول می‌کشد تا ایجاد شوند. برخی بیماران افزایش فشار پورت بارز دارند؛ در آزمایشات بافت‌شناسی این کبدها ممکن است ندولاریتی گسترده بدون بافت اسکار اطراف که در سیروز دیده می‌شود، نشان داده شود - خصوصیتی که **هایپرپلازی رثرنراتیو ندولار** نامیده می‌شود. این کبدها اغلب بزرگتر از طبیعی بوده و ممکن است ندولاریتی مبهمی را که از ندول‌های مشهود سیروز متفاوت باشد، نشان دهند. اینکه چرا این تغییرات هپاتوسیت در بیماری رخ می‌دهد که به نظر می‌رسد طبیعتاً صفراوی باشد، شناخته نشده است.

سایر بیماران یک مسیر کلاسیک با افزایش گسترده از دست‌رفتن مجرا که منجر به سیروز و کلستاز شدید می‌شود را دنبال می‌کنند. تجمع صفرا در چنین **کلستاز مزمنی** همانند سندرم‌های کلستاتیک مرتبط با سپسیس یا القاشده توسط دارو مرکز لبولی نیست بلکه اطراف پورتی / اطراف سبپال است و با **دژنراسیون پرماند** به صورت هپاتوسیت‌های متورم و به رنگ صفرا و اغلب به همراه اجسام مالوری ذنک همراه است. این سلول‌ها، که از نظر ریخت‌شناسی شبیه به آنهایی هستند که در هپاتیت الکلی دیدیم، بیشتر اطراف

بیماران درمان نشده طی دو یا چند دهه به سمت عدم جبران کبدی همراه با افزایش فشارخون پورت با خونریزی از واریس و انسفالوپاتی کبدی، پیشرفت می‌کنند. به هر حال، درمان زودرس با یورسودوکسی کولیک اسید خوراکی سیر بیماری را بهبود بخشیده، پیشرفت آن را به مقدار زیادی آهسته می‌کند. مکانیسم‌های عمل آن نامشخص باقی مانده، گرچه به نظر می‌رسد مهار آپوپتوز پوشش صفراوی و مهار پاسخ‌های ایمنی را شامل شود. هیپربیلی‌روبینمی یک یافته دیررس است و معمولاً بیانگر عدم جبران کبد می‌باشد. بیماری‌های خارج کبدی همراه شامل سندرم شوگرن به صورت خشکی چشم‌ها و دهان، اسکلوئدرمی، تیروئیدیت، آرتریت روماتوئید، پدیده رینود، و بیماری سلیاک هستند.

ریخت‌شناسی

ریخت‌شناسی PBC در مرحله پیش‌سیروزی دارای بیشترین گویایی است. مجاری صفراوی بین لبولی به طور فعالی به وسیله التهاب لنفوسیتی یا پلاسماسیتی با یا بدون گرانولوم تخریب می‌شوند (**Flord duct lesion**) (شکل ۲۱-۱۵). هر چند، برخی نمونه‌های بیوپسی، ضایعات فعال تخریبی ندارند و فقط فضاهای پورت فاقد مجراهای صفراوی را نشان می‌دهند. فضاهای پورت، در قسمت‌های بالای مجاری صفراوی آسیب دیده، پرولیفراسیون مجاری کوچک صفراوی، و التهاب و نکروز پارانشیم اطراف پورت هم‌جوار را نشان می‌دهند. این مسئله منجر به ایجاد تیغه‌های فیبروزی پورت - پورت می‌شود (شکل ۲۲-۱۵). هپاتیت لبولار و

جدول ۷-۱۵. خصوصیات اصلی سیروز صفراوی اولیه و کلانژیت اسکروزان اولیه

شاخص	سیروز صفراوی اولیه	کلانژیت اسکروزان اولیه
سن	میانگین سنی ۵۰ سال (۳۰-۷۰) است	میانگین سنی ۳۰ سال
جنسیت	۹۰٪ مؤنث	۷۰٪ مذکر
سیر بالینی	پیشرونده	غیرقابل پیش بینی ولی پیشرونده
شرایط همراه	سندرم شوگرن (۷۰٪)	بیماری التهابی روده (۷۰٪)
	اسکلروderمی (۵٪)	پانکراتیت (۲۵٪)
	بیماری تیروئید (۲۰٪)	بیماری فیبروزان ایدیوپاتیک (فیبروز خلف صفاقی)
سرولوژی	۹۵٪ AMA مثبت	۵ تا ۱۰٪ AMA مثبت (عیار پایین)
	۲۰٪ ANA مثبت	۶٪ ANA مثبت
	۴۰٪ ANCA مثبت	۶۵٪ ANCA مثبت
تصویربرداری	طبیعی	تنگی و دانه تسبیحی شدن مجاری صفراوی بزرگ، از بین رفتن مجاری کوچکتر
ضایعه مجرای	ضایعات شدید مجرای، از دست رفتن مجاری کوچک	تخریب التهابی مجاری داخل کبدی بزرگ و خارج کبدی؛ فیبروز هم مرکز مجاری کوچک و متوسط

AMA: آنتی بادی ضد میتوکندری، ANA: آنتی بادی ضد هسته، ANCA: آنتی بادی سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل

می افتد و غالباً بعد از بروز بیماری التهابی روده دیده می شود. آقایان بیشتر از خانم ها با نسبت ۲ به ۱ درگیر می شوند.

علت PSC ناشناخته است. همراه بودن با کولیت اولسرو، ارتباط با آلل های خاص HLA-DR و حضور آنتی بادی های سیتوپلاسمی ضد هسته در اطراف هسته (فصل ۱۰) در ۸۰٪ موارد، تماماً دال بر این امر است که بیماری از طریق ایمونولوژیک ایجاد می گردد.

پورت قرار دارند تا در مرکز لبول. چنین کبدهای مرحله انتهایی دارای سیروز و رنگ سبز روشن هستند، که با وضعیت زردی منتشر بیمار منطبق است (شکل ۲۳-۱۵). به علت قلت از بین رفتن هپاتوسیت ها، هایپرپلازی ندولار رژنراتیو اغلب منجر به بزرگی کبد زودرس در سیر بیماری می شود، که وجه تمایز آن از کبدهای چروکیده ناشی از هپاتیت مزمن یا الکلی به شمار می رود.

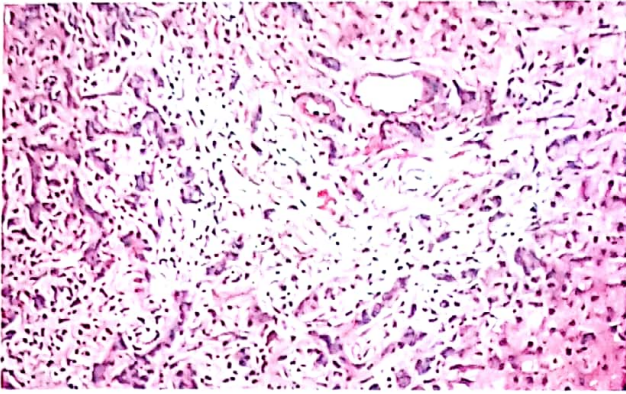
ریخت شناسی

مشخصات ویژه PSC در مجاری داخل کبدی بزرگ و خارج کبدی نسبت به مجاری کوچکتر فرق می کند. بزرگترین مجراها التهاب مزمن با التهاب حاد سوار شده روی آن، بسیار شبیه به ضایعات مخاطی کولیت اولسراتیو دارند. این نواحی ملتهب منجر به باریک شدن مجاری بزرگتر هم می شوند؛ یا به علت ادم و التهاب که مجرا را تنگ می کند یا به علت اسکار متعاقب. مجاری کوچکتر، اغلب التهاب کمی دارند و یک فیبروز محیطی قابل توجه را که اغلب به عنوان نمای پوست پیازی نامیده می شود، در اطراف لومن در حال آتروفی نشان می دهند (شکل ۲۴-۱۵). به تدریج مجرا ناپدید می شود، تنها یک نقطه بافت اسکار متراکم را برجای می گذارد، که نمای بالقوه تشخیصی اسکار سنگ قبر^(۱) را

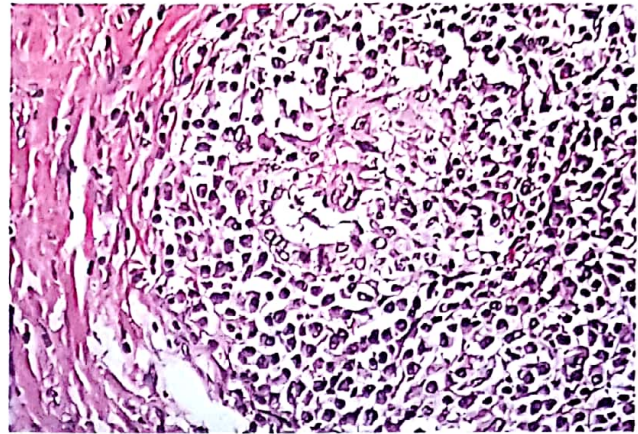
1- Tombstone scar

کلانژیت اسکروزان اولیه

کلانژیت اسکروزان اولیه (PSC) یک بیماری کلتاتیک مزمن است که با فیبروز و تخریب پیشرونده مجاری صفراوی داخل کبدی و خارج کبدی در تمام اندازه ها مشخص می شود (جدول ۷-۱۵). به دلیل تکه ای بودن تغییرات مجاری، کلانژیوگرافی، به روش اندوسکوپی یا با کمک MRI، نشان دهنده نمای دانه تسبیحی مشخص در سگمان های درگیر درخت صفراوی است که به دلیل وجود تنگی های باریک که به طور متناوب در کنار مجاری با اندازه طبیعی یا گشاد شده قرار دارند، می باشد. PSC به طور شایع همراه با بیماری التهابی روده دیده می شود (فصل ۱۵)، به خصوص کولیت اولسرو که همزمان در ۷۰٪ بیماران دیده می شود. از طرف دیگر، شیوع PSC در بیماران با کولیت اولسرو حدود ۴٪ است. بیماری بیشتر در دهه سوم تا پنجم اتفاق



شکل ۲۲-۱۵. نمونه‌ای از تکثیر مجاری کوچک در یک تیغه فیبروتیک.



شکل ۲۱-۱۵. سیروز صفراوی اولیه. یک فضای پورت، شدیداً توسط ارتشاح لنفویستها و پلاسماسلها متسع شده است. به واکنش گرانولومایی به مجرای صفراوی که تحت تخریب قرار گرفته (ضایعات شدید مجرای) توجه کنید.

کلستاز ناشی از دارو/توکسین

کلستاز یک ویژگی شایع آسیب کبدی ناشی از دارو یا سم است و ممکن است به تنهایی یا در ترکیب با خصوصیات کبدی دیده شود. وقتی آسیب سلول کبدی حداقل است به نام کلستاز ساده (bland) نامیده می‌شود، که به وسیله توبی‌های صفراوی کانالیکولی و یا تورم هپاتوسیت‌های مرکز - بین‌لبولی و تجمع رنگدانه صفراوی سیتوپلاسمی مشخص می‌شود. هپاتیت کلستاتیک، که در آن خصوصیات کلستاز (افزایش بیلی‌روبین و آلکالین فسفاتاز سرم، کلستاز هپاتوسیتی و کانالیکولار) و هپاتیت (افزایش ترانس‌آمینازهای سرم، هپاتیت لبولار و interface) با هم وجود دارند، یک مشخصه بارز آسیب ناشی از دارو یا سم می‌باشد. علل شایع یا به خوبی شناخته شده چنین آسیبی شامل استروئیدهای آنابولیک آلیکلاته C17 یا استروئیدهای ضد بارداری، تغذیه کامل وریدی، و آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشند. مقلدین PBC و PSC، نه تنها همراه با کلستاز بلکه با از دست رفتن مجاری صفراوی، شامل آسیب‌های کبدی به علت کلرپرومازین، آمی‌تریپتیلین، و آرسنیک‌های ارگانیک هستند.

بیماری‌های متابولیک ارثی

اگرچه تعداد بیماری‌های کبدی متابولیک ارثی بسیار زیاد است، در این قسمت فقط به بعضی از انواع شایع‌تر شامل هموکروماتوز، بیماری ویلسون و کمبود AAT می‌پردازیم.

هموکروماتوز

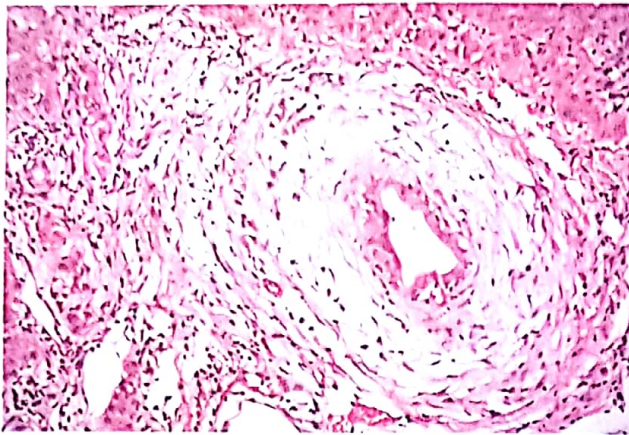
هموکروماتوز ارثی، اختلالی ژنتیکی است که با تجمع بیش از

ایجاد می‌کند. به علت اینکه احتمال نمونه‌گیری از چنین ضایعات مجرای کوچک در یک نمونه بیوپسی سوزنی تصادفی جزئی است، تشخیص به بیوپسی بستگی ندارد بلکه به تصویربرداری رادیولوژی مجاری خارج کبدی و بزرگترین مجاری داخل کبدی وابسته است.

در پاسخ به از دست رفتن مجرا، همانند PBC، تکثیر مجاری صفراوی، تیغه‌های فیروزه پورت - پورت و سیروز ایجاد می‌شوند. بنابراین کبد مرحله نهایی معمولاً سیروتیک و سبزرنگ می‌باشد. نئوپلازی داخل اپی‌تلیالی صفراوی ممکن است ظاهر شده و منادی کلانژیوکارسینوم، یک عارضه کشنده که در اقلیتی از بیماران دیده می‌شود، باشد.

سیر بالینی

بیماران بدون علامت ممکن است فقط براساس افزایش پایدار آلکالین فسفاتاز سرم مورد توجه قرار گیرند. سایر بیماران به صورت حاد با علائمی مربوط به کلانژیت حاد - عفونتی که تنگی‌های صفراوی بدون علامت قبلی را عارضه‌دار کرده - مثل تب، تندرنس ربع فوقانی راست، و گاهی یرقان حاد تظاهر می‌کنند. بیمارانی که در مراحل دیرتر تظاهر می‌کنند ممکن است خستگی پیشرونده، خارش، و یرقان مزمن داشته باشند. PSC به طور کلی یک سیر طولانی در طی چند سال دارد. کلانژیوکارسینوم در حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد مبتلایان به PSC ایجاد می‌شود که میانگین زمانی از تشخیص تا تبدیل بدخیمی ۵ سال است.



شکل ۲۴-۱۵. کلانزیت اسکروزان اولیه. یک مجرای صفراوی تحت تخریب در اسکار متحدالمرکز پوست پیازی و متراکم گرفتار شده است.



شکل ۲۳-۱۵. سیروز صفراوی اولیه، مرحله آخر. این برش سائیتال وجود کبد بزرگ، ندول‌های سیروز و تغییر رنگ سبز ناشی از کلستاز را نشان می‌دهد.

قرار دارد. این ژن باعث ساخت پروتئینی می‌شود که ساختاری مشابه پروتئین کمپلکس MHC نوع I دارد. نقش HFE در تنظیم برداشت آهن پیچیده است و کاملاً آشکار نشده است. بیان پروتئین جهش یافته HFE در انتروسیست‌های روده کوچک منجر به جذب نامتناسب آهن و اتصالش به ترنسفرین، مولکول اصلی حمل‌کننده آهن در خون، می‌شود. ولی HFE تمام ماجرا نیست، و واکنش‌های آن با پروتئین‌های دیگر، به خصوص hepcidin، که توسط کبد تولید می‌شود، شبکه‌ای از کنترل متابولیک آهن را تشکیل می‌دهد که فقط اخیراً توضیح داده شده‌اند.

به نظر می‌رسد که HFE و سایر ژن‌های درگیر در اشکال کمتر شایع هموکروماتوز ارثی همگی سطوح hepcidin را، هورمون آهنی که توسط کبد ساخته می‌شود، تنظیم می‌کنند. Hepcidin به صورت طبیعی جریان آهن از روده‌ها و ماکروفاژها به پلاسما را کاهش داده و جذب آهن را مهار می‌کند. با کاهش سطح Hepcidin جذب آهن افزایش می‌یابد. موش‌های فاقد ژن Hepcidin، مبتلا به اضافه بار آهن مشابه هموکروماتوز می‌شوند و موش‌هایی که hepcidin در آنها بروز بیش از حد یافته، مبتلا به کمبود آهن شدید می‌گردند. همان‌طور که انتظار می‌رود، سطح Hepcidin در تمام اشکال ژنتیکی شناخته شده هموکروماتوز شامل شایع‌ترین شکل آن که به علت جهش در ژن HFE است کاهش می‌یابد. ارتباط متقابل بین عملکرد این ژن‌های مختلف و ساخت Hepcidin در حال بررسی است.

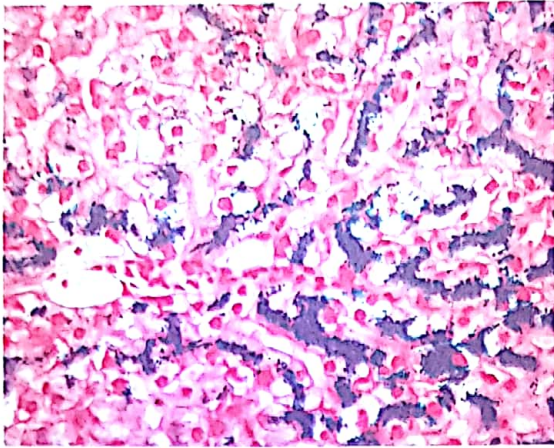
هموکروماتوز ارثی معمولاً بعد از اینکه ۲۰ گرم از آهن ذخیره تجمع پیدا کرد خود را نشان می‌دهد. بدون توجه به

حد آهن در بدن که بیشتر در کبد، پانکراس و قلب رسوب می‌یابد، مشخص می‌گردد. حداقل چهار واریان ژنتیکی هموکروماتوز ارثی وجود دارد. شایع‌ترین آنها یک بیماری اتوزوم مغلوب است که در دوران بزرگسالی آغاز شده و ناشی از جهش در ژن HFE می‌باشد. اشکال اکتسابی تجمع آهن از منابع شناخته شده آهن اضافی، تحت نام اضافه‌بار ثانویه آهن نامگذاری می‌شوند، که از جمله مهم‌ترین آنها عبارتند از تزریق خون‌های مکرر، خون‌سازی غیرمؤثر (بتاتالاسمی و سندرم‌های میلودیس‌پلاستیک) و افزایش دریافت آهن.

همان‌طور که در فصل ۱۱ بحث شده ذخیره آهن کل بدن از ۲ تا ۶ گرم در بزرگسالان طبیعی متغیر بوده، حدود ۰/۵ گرم در کبد ذخیره می‌شود که ۹۸٪ آن در سلول‌های کبدی است. در هموکروماتوز ارثی، آهن در طول عمر فرد به علت جذب بیش از حد روده‌ها تجمع می‌یابد. کل آهن تجمع یافته ممکن است از ۵۰ گرم بیشتر باشد که بیش از یک سوم آن در کبد جمع می‌شود. در بیماری تثبیت شده (۱ سیروز (تمام بیماران)، ۲ دیابت شیرین (۷۵ تا ۸۰٪ بیماران)، و ۳ افزایش رنگدانه پوست (۸۰-۷۵٪) دیده می‌شود.

پاتوژنز

محتوای آهن کل بدن کاملاً تحت کنترل است، به طوری که دفع محدود روزانه آهن با جذب گوارشی آن در تعادل می‌باشد چرا که راه دفعی دیگری برای آهن جذب شده اضافی وجود ندارد. در هموکروماتوز ارثی، نقصی در تنظیم جذب روده‌ای آهن غذایی وجود دارد که به تجمع خالص آهن حدود ۰/۵ تا ۱ گرم در سال منجر می‌شود. ژن هموکروماتوز ارثی، که مسؤول شایع‌ترین شکل بیماری است، HFE نامیده می‌شود و روی بازوی کوتاه کروموزوم ۶



شکل ۲۵-۱۵. هموکروماتوز ارثی. در این برش بافت شناسی که با رنگ آبی پروس رنگ شده است آهن در سلول کبدی به رنگ آبی است. ساختمان پارانشیمی کبد طبیعی است.

این رنگدانه‌ها در پوست باعث ایجاد رنگ خاکستری تیره می‌شود. وقتی هموسیدرین در پوشش سینوویوم مفصل رسوب می‌کند یک سینوویت حاد ممکن است بوجود آید. همچنین رسوب بیش از حد پیروفسفات کلسیم باعث آسیب غضروف مفصلی شده و گاهی اوقات ایجاد پلی‌آرتریت ناتوان‌کننده بنام نقرس کاذب می‌کند. بیضه‌ها ممکن است کوچک و آتروفیک باشند ولی معمولاً تغییر رنگ ندارند.

سیر بالینی

هموکروماتوز ارثی بیشتر بیماری جنس مذکر بوده (نسبت ۵ تا ۷ به ۱) و معمولاً تظاهرات بالینی در آنها زودتر ظاهر می‌شوند. علت این امر احتمالاً تا حدودی مربوط به از دست دادن فیزیولوژیک آهن (قاعدگی، بارداری) در خانم‌هاست که تجمع آهن را دچار تأخیر می‌کند. در شایع‌ترین شکل آن، که به دلیل جهش HFE می‌باشد، معمولاً علایم ابتدا در دهه‌های ۵ و ۶ زندگی در مردان و دیرتر در زنان ظاهر می‌شوند. با غربالگری جمعیت مشخص گردیده است که حتی ناقلین هموزیگوت دارای شایع‌ترین جهش HFE (C282Y) میزان نفوذ متغیری داشته، بنابراین پیشرفت بیماری غیرقابل پیش‌بینی است.

علائم اصلی شامل بزرگی کبد، پیگمانتاسیون پوست (به‌خصوص در نواحی که در معرض آفتاب هستند)، اختلال در تنظیم گلوکز یا دیابت قندی آشکار ناشی از تخریب جزایر پانکراس، اختلال قلبی (آریتمی، کاردیومیوپاتی) و آرتریت آتپیک است. در بعضی از بیماران، شکایت اولیه از دست دادن تمایل جنسی و ناتوانی جنسی می‌باشد. تریاد بالینی کلاسیک

- علت آن، به نظر می‌رسد آهن اضافی مستقیماً به روشهای زیر به عنوان یک سم برای بافتها عمل می‌کند:
- پراکسیداسیون چربی توسط واکنشهای رادیکالهای آزاد با عمل کاتابولیسمی آهن
 - تحریک ایجاد کلاژن
 - واکنش مستقیم آهن با DNA

ریخت شناسی

تغییرات ریخت‌شناسی در هموکروماتوز ارثی اساساً توسط رسوب هموسیدرین در اعضای زیر (به ترتیب کاهش شدت): کبد، پانکراس، میوکارد، هیپوفیز، آدرنال، تیروئید، پاراتیروئید، مفاصل و پوست مشخص می‌گردد. در کبد، آهن ابتدا بصورت گرانولهای هموسیدرین زرد طلایی در سیتوپلاسم سلولهای کبدی اطراف فضای پورت دیده می‌شود که با رنگ‌آمیزی آبی پروس به رنگ آبی درمی‌آید (شکل ۲۵-۱۵). با افزایش بار آهن، سایر قسمتهای لوبولها، سلولهای کوپفر و اپی‌تلیوم مجاری صفراوی به طور فزاینده درگیر می‌شوند. آهن یک سم مستقیم کبدی بوده و بطور مشخص التهاب غایب است. در این مرحله، کبد عموماً اندکی بزرگتر از نرمال و متراکم بوده و رنگ قهوه‌ای شکلاتی دارد. تیغه‌های فیروزه به آهستگی ایجاد شده، فضاهای پورت را به یکدیگر وصل کرده و در نهایت منجر به یک طرح سیروز، در کبد به شدت رنگدانه‌دار (قهوه‌ای بسیار تیره تا سیاه) می‌شود.

در افراد طبیعی، محتوای آهن بافت کبدی کمتر از $1000 \mu\text{g/g}$ از وزن خشک آن است. در بیماران بزرگسال با هموکروماتوز ارثی بیشتر از $10,000 \mu\text{g/g}$ از وزن خشک کبد دارای آهن می‌باشد. غلظت آهن کبدی بیشتر از $2200 \mu\text{g/g}$ از وزن خشک، با ایجاد فیروز و سیروز همراه است.

لوزالمعده به شدت پیگمانته شده و دارای فیروز بینابینی منتشر است و ممکن است مقداری آتروفی پارانشیمی نشان دهد. هموسیدرین در سلولهای جزیره‌ای و آسینار و گاهی اوقات در استرومای فیبروی بینابینی دیده می‌شود. قلب اغلب بزرگ شده و دارای گرانولهای هموسیدرین داخل فیبرهای میوکارد است. تشکیل رنگدانه ممکن است باعث ایجاد رنگ شدیداً قهوه‌ای میوکارد شود، فیروز بینابینی ظریف ممکن است ایجاد شود. اگرچه پیگمانته‌شدن پوست تا حدی مربوط به رسوب هموسیدرین در ماکروفاژهای پوست و فیبروبلاست‌ها است، عمده تیرگی پوست ناشی از افزایش تولید ملانین اپیدرم می‌باشد. ترکیب

شده^(۱) از پلاسما و به دنبال آن تجزیه لیزوزومی و ترشح مس آزاد بداخل صفرا.

در بیماری ویلسون اولین مراحل جذب و انتقال مس بداخل کبد، طبیعی است. با این وجود بدون فعالیت ATP7B مس قادر به انتقال آپوسرولوپلاسمین نبوده و بنابراین نمی‌تواند درون صفرا ترشح شود که راه اولیه حذف مس از بدن به شمار می‌رود. بنابراین مس بطور پیشرونده در سلول‌های کبد تجمع یافته و از طریق سه مکانیسم زیر باعث ایجاد آسیب سمی کبد می‌شود: (۱) تسريع در ایجاد رادیکال‌های آزاد، (۲) وصل شدن به گروه‌های سولفیدریل پروتئین‌های سلولی و (۳) جداکردن سایر فلزها در متالوآنزیم‌های کبدی.

معمولاً در سن پنج سالگی، مس شروع به نشستن از هپاتوسیت‌های دارای افزایش بار و آسیب دیده به داخل گردش خون می‌کند. مس آزاد اکسیدان‌هایی تولید می‌کند که می‌تواند منجر به همولیز گویچه سرخ شود. همچنین در بافت‌های بسیار دیگری رسوب می‌کند، مثل مغز، قرنیه، کلیه‌ها، استخوانها، مفاصل و غدد پارائتروئید، که با همان سازوکارهایی که باعث آسیب هپاتوسیت‌ها شد، به این بافت‌ها هم آسیب می‌رساند. همزمان، دفع ادراری مس به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد.

سیروز با هپاتومگالی، پیگمانتاسیون پوست و دیابت قندی ممکن است تا اواخر سیر بیماری دیده نشود. مرگ و میر ممکن است به علت سیروز، کارسینوم سلول‌های کبدی یا بیماری قلبی باشد. درمان اضافه بار آهن خطر ایجاد کارسینوم سلول کبدی را از بین نمی‌برد زیرا آهن منجر به آسیب اکسیداتیو غیرقابل برگشت DNA می‌گردد. خطر ایجاد کارسینوم سلول کبدی در بیماران مبتلا به هموکروماتوز ۲۰۰ برابر جمعیت طبیعی است. خوشبختانه، هموکروماتوز ارثی بسیار قبل از آسیب غیرقابل برگشت بافتی قابل تشخیص است. غربالگری شامل تشخیص میزان سطوح خیلی بالای آهن و فریتین سرم و رد علت‌های ثانوی بار اضافی آهن و اگر لازم باشد بیوپسی کبد است. همچنین غربالگری اعضای خانواده فرد درگیر برای جهش‌های مسبب مهم است. سیر طبیعی این بیماری می‌تواند بطور اساسی توسط مداخلات درمانی متعدد به خصوص فلبوتومی و استفاده از دفع کننده‌های آهن که میزان اضافی آهن را از بدن خارج می‌کنند تغییر کند. بیماران که در مراحل قبل از سیروز و قبل از بروز علائم بالینی تشخیص داده شده و توسط فلبوتومی منظم درمان شده‌اند دارای یک زندگی طبیعی خواهند بود. در هتروزیگوته‌ها ممکن است افزایش مختصر جذب و تجمع آهن دیده شود.

بیماری ویلسون

ریخت‌شناسی

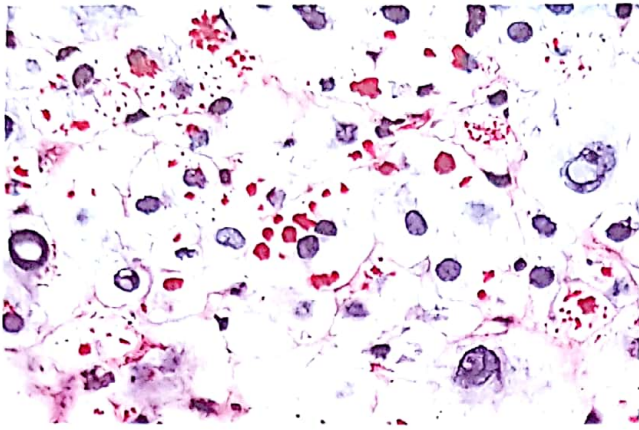
کبد اغلب ضربه اصلی بیماری ویلسون را به صورت تغییرات کبدی گوناگون از یک آسیب جزئی تا بسیار حجیم تحمل می‌کند که بسیاری از بیماری‌های دیگر را تقلید می‌نماید. بنابراین، بیماری ویلسون ممکن است بیماری کبد چرب، با استئاتوز خفیف تا متوسط، استئاتوهپاتیت، و حتی طرح‌های مشابه اسکار را تقلید نماید. طرح‌های هپاتیت حاد و هپاتیت مزمن، تابلوی هپاتیت ویروسی را تقلید می‌نمایند. آسیب شبه‌هپاتیت حاد، در شدیدترین حالتش، ممکن است به صورت نارسایی کبدی برق‌آسا ظاهر کند. تابلوی شبه‌هپاتیت مزمن ممکن است به همراه ویژگی‌های بیماری کبد چرب، شامل ارتشاح تک‌هسته‌ای و هپاتیت interface - لب‌لار مربوط به حالت اول همراه با استئاتوز، تورم هپاتوسیت و اجسام مالوری دنک مربوط به حالت دوم وجود داشته باشد. با پیشرفت هپاتیت مزمن، سیروز ایجاد می‌شود. رسوب مس اضافی می‌تواند اغلب به وسیله رنگ‌های مخصوص (مثل رنگ آمیزی رودانین برای مس، رنگ آمیزی ارسنین برای

این بیماری اتوزوم مغلوب با تجمع مس به میزان سمی در تعداد زیادی از بافت‌ها و اعضا به خصوص کبد، مغز و چشم مشخص می‌شود. علت آن جهش منجر به فقدان عملکرد در ژن ATP7B می‌باشد که بیش از ۳۰۰ نوع آن شناسایی شده است. این ژن روی کروموزوم ۱۳ قرار داشته و یک ناقل یون فلزی ATPase را کد می‌کند که در ناحیه گلژی سلول‌های کبدی واقع شده است. حدود ۱ در ۹۰۰ نفر ناقلان بدون علامت هستند و بروز این بیماری تقریباً ۱ در ۳۰,۰۰۰ می‌باشد، بنابراین بسیار کمتر از هموکروماتوز ارثی دیده می‌شود.

پاتوژنز

فیزيولوژی طبیعی مس شامل مراحل زیر می‌باشد:

- (۱) جذب مس خورده شده (۵-۲mg/day)،
- (۲) انتقال پلاسمایی کمپلکس مس - آلبومین،
- (۳) جذب توسط سلول‌های کبدی و بدنال آن اتصال به α_2 - گلوبولین (آپوسرولوپلاسمین) و ایجاد سرولوپلاسمین،
- (۴) ترشح سرولوپلاسمین متصل به مس به داخل پلاسما، سرولوپلاسمین ۹۵-۹۰٪ مس پلاسما را دارا می‌باشد
- (۵) برداشت کبدی سرولوپلاسمین فرسوده و سیالیز زدايي



شکل ۲۶-۱۵. کمبود α_1 - آنتی تریپسین. رنگ آمیزی پریودیک اسید - شیف کبد، گرانولهای مشخصه قرمز سیتوپلاسمی را نشان می دهد.

کبدی ناشی از احتباس AAT جهش یافته در کبد می باشد.

پاتوژنز

AAT یک گلیکوپروتئین کوچک پلاسمایی (۳۹۴ اسید آمینه) است که عمدتاً توسط سلولهای کبدی ساخته می شود. ژن AAT بر روی کروموزوم ۱۴ قرار داشته، بسیار پلی مورف می باشد، و حداقل ۷۵ شکل آن شناخته شده است. اکثر واریانهای آللی میزانهای طبیعی یا اندکی کاهش یافته از AAT سرمی را تولید می کنند. با این وجود، در افراد هموزیگوت برای آلل Z (ژنوتیپ P_iZZ) میزان AAT در گردش فقط ۱۰٪ میزان طبیعی است. بیان آلهای AAT به صورت هم غالب^(۲) اتوزومی بوده و در نتیجه، هتروزیگوتهای P_iMZ دارای سطوح بینابینی پلاسمایی AAT هستند. پلی پتید P_iZ حاوی یک آمینواسید منفرد جایگزین است که منجر به اشتباه در پیچ خوردگی پلی پتید نوظهور در شبکه آندوپلاسمی سلولهای کبدی می شود. چون پروتئین جهش یافته قادر به ترشح توسط سلولهای کبدی نیست، در شبکه آندوپلاسمی تجمع یافته و باعث پاسخ اصطلاحاً "پروتئین پیچ نخورده" می شود، که می تواند منجر به القای آپوپتوز گردد (فصل ۱). جالب اینکه در تمام افراد با ژنوتیپ P_iZZ ، AAT در کبد تجمع می یابد ولی فقط ۲۰-۸٪ آسیب قابل ملاحظه کبدی پیدا می کنند. این تظاهر ممکن است مربوط به تمایل ژنتیکی افراد مستعدی باشد که در آنها توانایی تجزیه پروتئین AAT تجمع یافته داخل کبد کمتر است.

پروتئین همراه مس) مشخص گردد. به علت اینکه مس در کلستاز انسدادی مزمن هم تجمع می یابد، و به علت اینکه آنالیز بافت شناسی نمی تواند با اطمینان بیماری ویلسون را از سایر علل بیماری کبد تمایز دهد، اثبات مقدار مس کبدی بیش از $250 \mu g/g$ وزن خشک کمک کننده ترین راه برای تشخیص می باشد.

در مغز، آسیب سمی در مرحله اول عقده های قاعده ای به خصوص پوتامن را درگیر می کند؛ که علائم آتروفی و حتی ایجاد کاویتی را نشان می دهد. تقریباً در تمام بیماران با درگیری نورولوژیک، ضایعات چشمی که حلقه کایزر فلشر^(۱) نامیده می شوند (رسوب سبز تا قهوه ای مس در غشاء دسمه در لیمبوس قرینه) را پیدا می کنند. بنابراین نام دیگر در نظر گرفته برای این حالت دژنراسیون هپاتولنتیکولار است.

ویژگی های بالینی

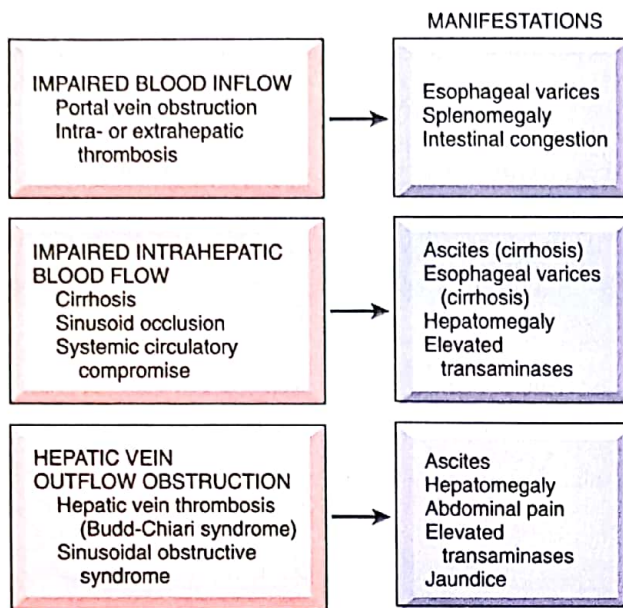
سن شروع و تظاهر بالینی بیماری ویلسون بسیار متغیر است ولی بیماری بندرت قبل از سن ۶ سالگی یا در افراد مسن خود را نشان می دهد. شایع ترین تظاهر، یک بیماری مزمن یا حاد کبدی است. علائم عصبی - روانی شامل تغییرات رفتاری خفیف، سایکوز شدید، یا یک سندرم شبیه بیماری پارکینسون، تظاهرات اولیه بیماری در سایر بیماران هستند. برعکس تقریباً تمام سایر اشکال سیروز، کارسینوم هپاتوسلولار در بیماری ویلسون ناشایع است. تشخیص حلقه های کایزر فلشر یا میزان بسیار بالای مس کبدی در بیمار همراه با میزان پایین سرولوپلاسمین سرم قویاً به نفع تشخیص است. تشخیص زودهنگام و درمان درازمدت با مواد متصل شونده به مس (chelating therapy) (مثلاً با دی پنی سیلامین) و نمک های روی (که جذب مس از دستگاه گوارش را کم می کند) بطور قابل توجهی سیر پیشرونده رو به انحطاط بیماری را تغییر می دهد.

کمبود α_1 - آنتی تریپسین

کمبود α_1 - آنتی تریپسین (AAT) یک بیماری اتوزوم مغلوب است که توسط میزان پایین این مهارکننده پروتئاز در سرم مشخص می گردد. عمل اصلی AAT مهار کردن پروتئازها بخصوص الاستاز نوتروفیلی است که در محل التهاب آزاد می شود. کمبود AAT منجر به آمفیزم ریوی می شود زیرا که فقدان نسبی این پروتئین به آنزیم های مخرب اجازه می دهد تا به صورت مهار نشده به فعالیت خود ادامه دهند (فصل ۱۲). بیماری

1- Kayser-Fleischer ring

2- Autosomal codominant



شکل ۲۷-۱۵. اختلالات گردش خون کبدی. انواع و علائم بالینی جریان خون مختل شده به تصویر کشیده شده‌اند.

اختلال جریان خون ورودی به داخل کبد

جریان داخلی سرخرگ کبدی

به دلیل خونرسانی دوگانه کبد، انفارکتوس کبدی نادر است. قطع جریان خون سرخرگ اصلی کبدی همواره باعث نکروز ایسکمیک ارگان نمی‌شود زیرا که جریان سرخرگی رو به عقب از طریق رگهای فرعی و خونرسانی سیاهرگ پورت ممکن است پارانشیسم کبدی را حفظ کند. یکی از استثناءها ترومبوز سرخرگ کبدی در کبد پیوند یافته است که عموماً منجر به از دست دادن کبد می‌شود. ترومبوز یا فشرده شدن یکی از شاخه‌های داخل کبدی سرخرگ کبدی توسط پلی‌آرتریت ندوزا (فصل ۹)، امبولی، نئوپلازی یا سپسیس ممکن است به انفارکتوس موضعی پارانشیسم منجر شود.

انسداد و ترومبوز سیاهرگ پورت

انسداد خارج کبدی سیاهرگ پورت ممکن است بی‌سروصدا بوده و بخوبی قابل تحمل باشد یا ممکن است فاجعه‌انگیز و یک واقعه مرگ‌آور باشد، اما اغلب موارد در حد واسط قرار می‌گیرد. بیماری انسدادی سیاهرگ پورتال یا شاخه‌های اصلی آن به‌طور معمول باعث ایجاد درد شکم، و در بسیاری از موارد، آسیت و سایر علائم هیپرتاسیون پورتال، بخصوص واریس‌های مری مستعد پاره‌شدن می‌شود. اختلال حاد جریان خون احشایی منجر به احتقان شدید و انفارکتوس روده‌ای می‌گردد. انسداد سیاهرگ پورت خارج کبدی

ریخت‌شناسی

سلولهای کبدی در کمبود AAT دارای گلبول‌های سیتوپلاسمی کروی تا بیضوی متشکل از AAT احتباس یافته هستند، گلیکوپروتئینی که قویاً با رنگ‌آمیزی پریدودیک اسید - شیف مثبت می‌شود (شکل ۲۶-۱۵). در میکروسکوپ الکترونی آنها در داخل شبکه آندوپلاسمی صاف و گاهی خشن قرار گرفته‌اند. آسیب کبدی همراه با وضعیت هموزیگوت P_iZZ ممکن است از یک کلتستاز واضح با نکروز هپاتوسیتی در نوزادان تا سیروز در سنین بچگی یا هپاتیت مزمن التهابی خاموش یا سیروزی که دیرهنگام در طی زندگی مشخص می‌گردد متغیر باشد.

سیر بالینی

در ۱۰٪ تا ۲۰٪ نوزادان با نقص AAT کلتستاز وجود دارد. در بچه‌های بزرگتر، نوجوانان و بزرگسالان، علائم بالینی ممکن است مربوط به هپاتیت مزمن، سیروز یا بیماری ریوی باشد. بیماری ممکن است تا زمانی که سیروز در اواسط یا اواخر زندگی ایجاد شود خاموش باقی بماند. کارسینوم هپاتوسلولار در ۲-۳٪ بزرگسالان با ژنوتیپ P_iZZ و معمولاً (نه همواره) در یک زمینه سیروز ایجاد می‌شود. درمان و معالجه برای بیماری شدید کبدی پیوند کبد است.

خلاصه

بیماری‌های متابولیک ارثی

- هموکروماتوز با تجمع آهن در کبد، لوزالمعده، قلب، غده هیپوفیز، مفاصل و سایر بافت‌ها مشخص می‌شود. معمولاً ناشی از جهش در ژن HFE بوده که پروتئینی را کد می‌کند که در برداشت آهن از روده دخالت دارد.
- بیماری ویلسون ناشی از تجمع مس در کبد، مغز و چشم بوده و به دلیل جهش در ناقل یون فلزی ATP7B می‌باشد.
- کمبود α₁-آنتی‌تریپسین (AAT) در افراد با ژنوتیپ P_iZZ منجر به آمفییزم ریوی (به دلیل افزایش فعالیت الاستاز) و آسیب کبدی (به دلیل تجمع AAT غیرطبیعی) می‌گردد.

اختلالات گردش خون

با توجه به جریان گردش خون بسیار زیاد در کبد تعجب‌آور نیست که اختلالات جریان خون اثرات شدید روی کبد داشته باشند. این بیماریها بر اساس اینکه جریان خون بداخل، در داخل یا به خارج از کبد مختل شود طبقه‌بندی می‌گردند (شکل ۲۷-۱۵).

ممکن است ناشی از موارد زیر باشد:

- سپسیس حفره صفاق (مثلاً دیورتیکولیت یا آپاندیسیت حاد که منجر به پیلوفلیت در جریان خون احشایی می‌شود).
- پانکراتیت که باعث ترومبوز سیاهرگ طحالی شده و به داخل سیاهرگ پورت گسترش می‌یابد.
- اختلالات ترومبوژنیک و ترومبوز بعد از عمل جراحی
- تهاجم عروقی توسط سرطان‌های اولیه یا ثانویه در کبد می‌تواند به طور پیش‌رونده باعث انسداد جریان پورت به کبد می‌شود (زبانه‌های کارسینوم سلول کبدی می‌تواند حتی باعث انسداد سیاهرگ پورت اصلی شود).
- سندرم بانتری^(۱) که در آن ترومبوز بدون علامت سیاهرگ پورت (مثل ترومبوز ناشی از امفالیات نوزادی یا کاتتریزاسیون سیاهرگ نافی) باعث ایجاد یک کانال عروقی فیبروزه و سپس دوباره مجرادر شده می‌گردد که بصورت بزرگی طحال یا واریس‌های مری سالها بعد از واقعه انسداد، تظاهر می‌کند.

- سیروز، اگرچه یک علت خارج کبدی انسداد نیست، باعث کاهش جریان خون در وریدهای پورت شده و بنابراین زمینه‌ای را برای ترومبوز خارج کبدی ورید پورت مهیا می‌سازد.

ترومبوز حاد داخل کبدی شاخه‌های سیاهرگ پورت باعث انفارکتوس ایسکمیک نشده ولی بجای آن منجر به منطقه کاملاً مشخص تغییر رنگ یافته قرمز - آبی می‌شود (اصطلاحاً انفارکتوس زان [Zahn] نامیده می‌شود). در این موارد، نکروز وجود نداشته، و آتروفی سلولهای کبدی و احتقان واضح سینوزوئیدهای متسع تنها تغییرات ریخت‌شناسی هستند. اسکروز کبدی بابی یک حالت مزمن و معمولاً ایدیوپاتیک (شاید خودایمنی) از اسکروز پیش‌رونده فضای پورت است که منجر به اختلال جریان خون رو به داخل پورت می‌شود. از علل شناخته شده این وضعیت بیماری‌های میلوپرولیفراتیو همراه با افزایش انعقادپذیری، پرتونیت یا قرار گرفتن در برابر مواد آرسنیک را می‌توان نام برد.

اختلال جریان خون در داخل کبد

شایع‌ترین علت داخل کبدی انسداد جریان خون پورت، همان طور که قبلاً بحث شد، سیروز است. به علاوه، انسداد فیزیکی سینوزوئیدی در گروهی از بیماریهای کوچک ولی مهم بوقوع می‌پیوندد. در بیماری کم‌خونی داسی شکل، سینوزوئیدهای کبدی ممکن است توسط اریتروسیت‌های داسی شکل انباشته شوند که منجر به نکروز پارانشیمی تمام لوبول می‌گردد. انعقاد

منتشر داخل عروقی ممکن است سبب انسداد سینوزوئیدها گردد. این حالت معمولاً عارضه‌ای ندارد به استثنای انسداد سینوزوئیدی اطراف پورت و نکروز پارانشیمی که ممکن است در اکلامپسی حاملگی اتفاق بیفتد. نشت بعدی خون به زیر کپسول ممکن است باعث خونریزی داخل شکمی کشنده شود.

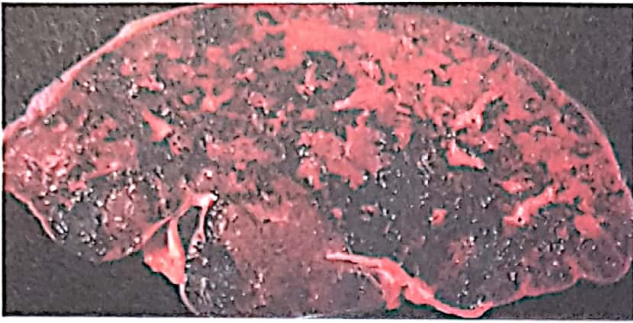
احتقان غیرفعال و نکروز مرکز لبولی

احتقان غیرفعال و نکروز مرکز لبولی تظاهرات کبدی اختلالات گردش خون سیستمیک هستند که از نظر ریخت‌شناسی یک طیف پیوسته را تشکیل می‌دهند. عدم جبران طرف راست قلب منجر به احتقان غیرفعال کبدی شده که در صورت تداوم، می‌تواند منجر به نکروز مرکز لبولی و فیروز دور سیاهرگی در مناطق نکروز گردد. در بسیاری از موارد تنها علامت بالینی نکروز مرکز لبولی، بالا رفتن اندک میزان آمینوترانسفرازهای سرمی است، گرچه بعضی بیماران هایپر بیلی‌روبینمی و افزایش آلکالن فسفاتاز دارند.

ریخت‌شناسی

در نارسائی قلبی طرف راست، کبد اندکی بزرگ می‌گردد و سیانوتیک، سفت و دارای لبه‌های گرد می‌شود. از نظر میکروسکوپی احتقان سینوزوئیدهای مرکز لبولی دیده می‌شود. با گذشت زمان سلول‌های کبدی مرکز لبولی آتروفیک شده، باعث ایجاد طناب‌های سلول‌های کبدی شدیداً باریک می‌گردند. یک عارضه غیرشایع نارسائی احتقانی شدید، مزمن و طولانی قلب، اسکروز قلبی است. طرح فیروز کبد کاملاً مشخص بوده به طوری که اکثراً مرکز لبولی است. ندرتاً تیغه‌های فیروزی پل‌زننده و سیروز ایجاد می‌شود.

نارسائی قلبی طرف چپ یا شوک ممکن است به کاهش خونرسانی و هیپوکسی کبد منجر شود. در این موارد، دو ناحیه بسیار وابسته به جریان خون شریانی (که خون کمی از طریق ورید پورت می‌گیرند) - یعنی هپاتوسیت‌های مرکز لبولی و مجاری صفراوی - دچار نکروز ایسکمیک می‌شوند. ترکیب کاهش خونرسانی طرف چپ و احتقان برگشتی طرف راست با هم منجر به ایجاد یک ضایعه مشخص، به صورت نکروز هموراژیک مرکز لبول می‌شود (شکل ۲۸-۱۵). کبد یک ظاهر بیدخورده و لکه‌دار پیدا می‌کند که بیانگر خونریزی و نکروز در نواحی مرکزی لبول در تقابل با مناطق رنگ‌پریده ناحیه میانی است که به دلیل شباهت آن به سطح مقطع جوز



شکل ۲۹-۱۵. سندرم بود - کیاری. ترومبوز سیاهرگهای اصلی کبدی، باعث احتقان شدید کبدی می‌شود.

سلول‌های کبدی همراه است. تمام این موارد تمایل به ترومبوز را افزایش می‌دهند یا در مورد سرطانهای کبدی باعث کند شدن جریان خون می‌گردند. بعضی از موارد بیماری به علت انسداد مکانیکی جریان خون، مثلاً به وسیلهٔ آبسه حجیم داخل کبدی یا کیست انگلی، یا به علت انسداد به وسیلهٔ ترومبوز یا تومور سیاهرگ اجوف تحتانی در سطح سیاهرگهای کبدی ایجاد می‌شوند. حدود ۱۰٪ موارد، ایدیوپاتیک هستند.

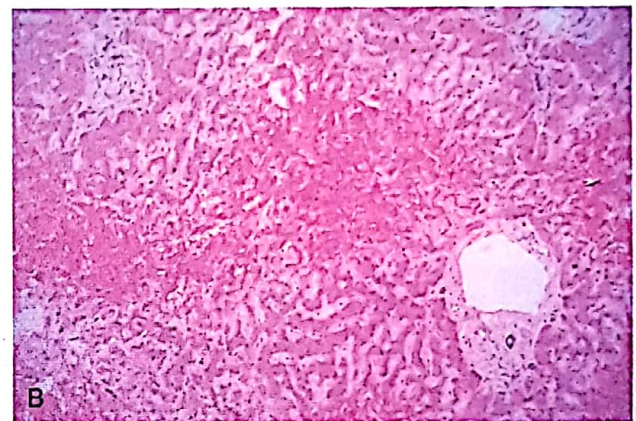
ریخت‌شناسی

با ایجاد ترومبوز حاد در سیاهرگهای کبدی اصلی یا سیاهرگ اجوف تحتانی، کبد متورم شده به رنگ بنفش - قرمز درآمده و دارای کپسول تحت فشار است (شکل ۲۹-۱۵). از نظر میکروسکوپی پارانشیم کبدی درگیر، دچار احتقان شدید مرکز لبولی و نکروز می‌باشد. فیبروز مرکز لبولی در مواردی ترومبوز آهسته‌تر ایجاد شود دیده می‌شود. سیاهرگهای اصلی ممکن است حاوی ترومبوز تازه کاملاً انسدادی، انسداد نسبی یا در موارد مزمن ترومبوز چسبیده ارگانیزه باشند.

مرگ و میر ناشی از سندرم بود - کیاری حاد درمان نشده بالاست. جراحی سریع و ایجاد یک شانت سیاهرگی بابی - سیستمیک به طور قابل ملاحظه‌ای باعث برگشتن جریان خون به داخل سیاهرگ پورت و بهبود پیش‌آگهی می‌شود؛ اتساع مستقیم انسداد سیاهرگ اجوف ممکن است در طی آنژیوگرافی امکان‌پذیر باشد، نوع مزمن سندرم کمتر بدخیم بوده و حدود دو سوم بیماران بعد از پنج سال زنده می‌مانند.

سندرم انسداد سینوزوئیدی

سندرم انسداد سینوزوئیدی ابتدا در افراد جامائیکایی که



شکل ۲۸-۱۵. نکروز خونریزی دهندهٔ مرکز لبولی (کبد جوز هندی). (A) سطح برش کبد که در آن رگ‌های خونی اصلی قابل مشاهده هستند. ظاهر قرمز خال‌خالی که بیانگر خونریزی در نواحی مرکز لبولی پارانشیم است، قابل توجه است. (B) از نظر میکروسکوپی، ناحیهٔ مرکزی لبول توسط گویچه‌های سرخ خون پر شده است و سلول‌های کبدی به وضوح قابل مشاهده نیستند. فضاهای پورت و پارانشیم اطراف پورته سالم هستند.

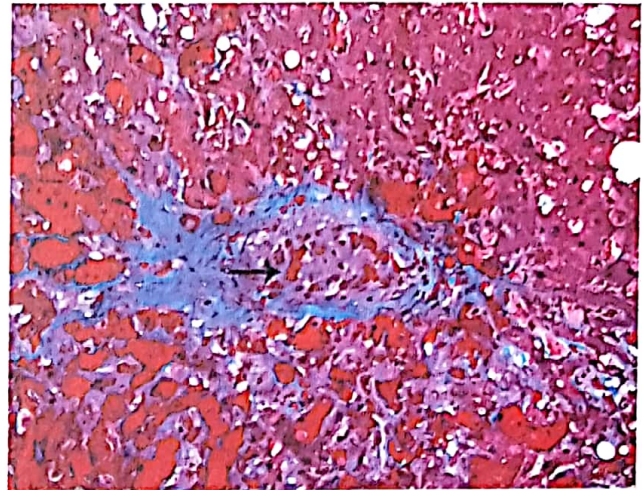
هندی از گذشته کبد جوز هندی (nutmeg) نامیده می‌شده است.

انسداد جریان خون خروجی از کبد

ترومبوز سیاهرگ کبدی (سندرم بود - کیاری)

سندرم بود - کیاری از ترومبوز یک یا چند سیاهرگ اصلی کبد ناشی شده و با هپاتومگالی، آسیت و درد شکمی مشخص می‌شود. ترومبوز سیاهرگ کبدی با اختلالات میلوپرولیفراتیو (خصوصاً پلی‌سیتمی ورا)، حاملگی، وضعیت بعد از زایمان، استفاده از قرصهای ضد حاملگی خوراکی، هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه و سرطانهای داخل شکمی، به خصوص کارسینوم

- انسداد سیاهرگ پورت با ترومبوزهای داخل یا خارج کبدی ممکن است منجر به افزایش فشارخون پورت، واریس های مری و آسیت شود.
- شایع ترین علت اختلال جریان خون در داخل کبد، سیروز است.
- علل انسداد جریان خون رو به خارج کبد عبارتند از ترومبوز سیاهرگ کبدی (سندرم بود - کیاری) و سندرم انسداد سینوزوئیدی که در گذشته بیماری انسدادی سیاهرگی نامیده می شد.



شکل ۳۰-۱۵. سندرم انسداد سینوزوئیدی (که در گذشته بیماری انسداد سیاهرگی نامیده می شد). یک سیاهرگ مرکزی توسط سلول ها و کلاژنی که به تازگی ساخته شده (پیکان) مسدود شده است. فیروز در فضای سینوزوئیدی دیده می شود. بافت فیروز در رنگ آمیزی تری کروم ماسون به رنگ آبی در آمده است.

سایر بیماری های التهابی و عفونی

آبسه های کبد

در کشورهای در حال توسعه آبسه های کبد شایع اند؛ اکثر آنها ناشی از عفونت های انگلی، مثل آمیب و (ناشایتر) سایر ارگانیسم های پروتوزوایی و کرمی می باشند. در کشورهای توسعه یافته آبسه های انگلی کبد ناشایتر هستند. در دنیای غرب، آبسه های باکتریایی شایع ترند، و نشان دهنده عارضه ای از عفونت در جای دیگری هستند. ارگانیسم ها از طریق راه های زیر به کبد دست می یابند:

- عفونت بالارونده در مجرای صفراوی (کلانژیت بالارونده)
 - تخم گذاری در عروق، هم پورت و هم شریان، به طور بارز از دستگاه گوارشی
 - تهاجم مستقیم به کبد از طریق منبع نزدیک
 - آسیب نافذ
- بیماری ناتوان کننده به همراه نقص ایمنی زمینه شایعی می باشد - مثلاً، سن بسیار بالا، سرکوب ایمنی، یا شیمی درمانی سرطان به همراه نارسایی مغز استخوان.

آبسه های پیوژن (باکتریایی) کبد ممکن است به صورت منفرد یا ضایعات متعدد، که اندازه ای متفاوت از چند میلی متر تا ضایعات حجیم که چندین سانتی متر قطر دارند، رخ دهند. بسیاری از پاتوژن ها می توانند باعث آبسه پیوژن کبد شوند و اغلب بیش از یک ارگانیسم دخیل می باشد. شایع ترین عوامل باکتریایی *E. coli*، کلسیلا پنومونیه، گونه های پروتوس، سودوموناس، و استرپتوکوک میلری هستند. گونه های در حال افزایش کاندیدا نیز جدا شده اند. به علت طبیعت چند میکروبی آبسه ها، شناسایی ارگانیسم ها مهم است. ویژگی های ظاهری و میکروسکوپی با هر آبسه پیوژنی شامل موارد زیر است: نکروز میعانی (liquefactive) به همراه نوتروفیل های فراوان. آبسه های کبدی با تب و در بسیاری از موارد، با درد ربع

مصرف کننده "چای سبز" حاوی آلکالوئید پیرولیزیدین بودند، تحت عنوان بیماری انسدادی سیاهرگی توصیف شد. از نام جدید آن بر می آید که سندرم انسداد سینوزوئیدی به دلیل آسیب سمی به اندوتلیوم سینوزوئیدها ایجاد می شود. سلول های اندوتلیوم آسیب دیده، ریزش یافته و منجر به ایجاد ترومبوز و انسداد جریان خون سینوزوئید می گردند. آسیب اندوتلیوم باعث ورود گویچه های سرخ خون به داخل فضای دیس شده، و باعث تکثیر سلول های ستاره ای و فیروز شاخه های انتهایی سیاهرگ کبدی نیز می گردد (شکل ۳۰-۱۵). امروزه سندرم انسداد سینوزوئیدی اصولاً در ۲۰ تا ۳۰ روز اول بعد از پیوند مغز استخوان اتفاق می افتد و ۲۰٪ گیرنده ها را مبتلا می سازد. به نظر می رسد که آسیب سینوزوئیدها به دلیل داروهای شیمی درمانی مثل سیکلوفسفامید، اکتینومایسین D، و میترامایسین، و توسط پرتودهی کل بدن که در رژیم های قبل و بعد از پیوند مورد استفاده قرار می گیرد، باشد. تظاهر بالینی شبیه سندرم بودکیاری بوده و از خفیف تا شدید متغیر است. سندرم انسداد سینوزوئیدی شدید که بعد از ۳ ماه درمان بهبود نیابد ممکن است منجر به مرگ گردد.

خلاصه

اختلالات گردش خون

- اختلالات گردش خون کبد می تواند ناشی از اختلال جریان خون به داخل، در داخل یا به خارج از کبد باشد.

مختلف جهان متغیر است، و بعداً توضیح داده می‌شود. دو نوع تومور اولیه کبد، هپاتوبلاستوما (یک تومور سلول‌های کبدی در دوران کودکی) و آنژیوسارکوما (تومور عروق خونی که با تماس با وینیل کلرید و آرسنیک همراهی دارد) نادرتر از آن هستند که در اینجا مورد بحث قرار گیرند.

توده‌های کبدی به دلایل متفاوت مورد توجه قرار می‌گیرند. آنها ممکن است ایجاد احساس سنگینی اپی‌گاستریک یا ناراحتی در این ناحیه کرده یا توسط معاینات فیزیکی معمولی مشخص گردند. مطالعات رادیولوژیک برای موارد دیگر ممکن است بطور اتفاقی توده‌های کبدی را نشان دهد.

تومورهای خوش‌خیم

شایع‌ترین ضایعات خوش‌خیم کبد، همانژیوم‌های غاری بوده که شبیه به آنهایی هستند که در نقاط دیگر بدن دیده می‌شوند (فصل ۹). این ضایعات دارای حدود مشخص بوده و از کانالهای عروقی فرش شده توسط سلولهای اندوتلیال و فضای استرومایی میانشان تشکیل شده‌اند. آنها بصورت ندولهای نرم، قرمز - آبی و مجزا که معمولاً قطری کمتر از ۲ سانتی‌متر دارند مشخص می‌باشند که اغلب درست زیر کپسول واقع شده‌اند. اهمیت بالینی اصلی آنها در این است که با تومورهای متاستازدهنده اشتباه می‌شوند. بیوپسی کورکورانه سوزنی از راه پوست ممکن است به خونریزی شدید داخل شکمی منجر شود.

کمپلکس‌های *Von Meyenburg* یافته خوش‌خیم شایع دیگری در کبد هستند. تصور می‌شود که اینها هامارتوم‌های مجرای صفراوی مادرزادی باشند و معمولاً منفرد بوده یا به تعداد کم وجود دارند. آنها از ساختارهای شبیه مجاری صفراوی ساخته شده‌اند که توسط باندهای کلاژنی متراکم از هم جدا شده‌اند. این ضایعات پتانسیل بدخیمی ندارند، ولی تعدد آنها ممکن است دال بر وجود بیماری فیبروپلی کیستیک کبد باشد که می‌تواند همراه با برخی اشکال بیماری کلیوی پلی کیستیک (فصل ۱۳) رخ دهد.

هیپرپلازی ندولار کانونی

هیپرپلازی ندولار کانونی (FNH) اغلب در کبد‌های از سایر نظر طبیعی یافت می‌شود. یک ضایعه موضعی، با حدود مشخص ولی با کپسول بسیار ناقص است که حاوی ندول‌های سلول‌های کبدی هیپرپلاستیک با اسکار فیبروزه ستاره‌ای مرکزی می‌باشد. این ندول یک نئوپلاسم واقعی نبوده بلکه پاسخی است به جریان خون غیرطبیعی که به علت یک آنومالی عروقی اکتسابی یا مادرزادی ایجاد شده و منجر به ایجاد نواحی متناوب آتروفی و رژنراسانس پارانشیم می‌گردد. اندازه FNH ممکن است از ۱

فوقانی راست و هپاتومگالی دردناک همراه هستند. اگر انسداد صفراوی وجود داشته باشد یرقان ممکن است ایجاد شود. درمان ضد میکروبی همراه با درناژ از راه پوست یا جراحی اغلب ضروری است در صورت تأخیر در درمان، به خصوص در کسانی که بیماری همراه جدی دارند، میزان مرگ و میر آبه‌های بزرگ کبد از ۳۰٪ تا ۹۰٪ متغیر است. با شناسایی زودرس و درمان مناسب، ۹۰٪ بیماران ممکن است نجات یابند.

بیماری گرانولوماتوز

گرانولوماها در کبد شایع بوده، در ۱۰٪ نمونه‌های بیوپسی کبد وجود دارند. این گرانولوماها ممکن است منعکس کننده بیماری سیستمیک بوده یا مختص کبد باشند. بیماری‌های گرانولوماتوز ممکن است به چهار دسته علتی تقسیم شوند:

- "دیدن علت"، در عوامل عفونی که می‌توانند با رنگ‌آمیزی‌های مخصوص دیده شوند، مثل ارگانیسم‌های قارچی یا اسید فاست
- "شناسایی علت"، در ارگانیسم‌هایی که دیده نمی‌شوند ولی یک تشخیص قبلی (مثل سل شناخته شده، سارکوئیدوز سیستمیک، ضایعات تخریبی مجرا در سیروز صفراوی اولیه) ضایعات را توجیه می‌کنند.
- "شک به علت"، در مواردی که ظاهر گرانولوماها یا ارتباط بالینی آسیب‌شناختی به یک اختلال زمینه‌ای احتمالی اشاره می‌کنند، مثل نکروز پیری، که به شدت مطرح‌کننده عفونت است، یا اتوزینوفیلی که به انگل‌ها یا آسیب ناشی از دارو یا سم اشاره می‌کند.
- "ندانستن علت"، این حالت در حدود ۱۰٪ گرانولوماهای کبد پیش می‌آید، که اغلب آنها یافته‌های تصادفی بدون اهمیت بالینی هستند.

به علت طبیعت ارتشاحی آنها، بیماری‌های گرانولوماتوز کبد باعث ایجاد کلتاز داخل کبدی به همراه افزایش آلکالن فسفاتاز و ترانس پپتیدهای گاماگلوتامیل می‌شوند.

تومورها و ندول‌های کبدی

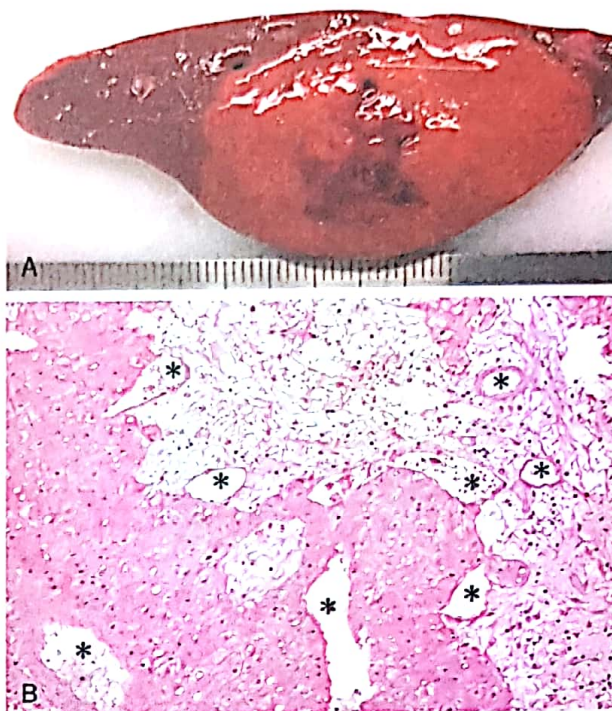
کبد و ریه اعضا احشایی هستند که به طور شاخص و مشترک غالباً در متاستاز ناشی از سرطانها درگیر می‌شوند. در حقیقت، شایع‌ترین نئوپلاسمهای کبدی، کارسینوم‌های متاستاتیک هستند، کولون، ریه و پستان در رأس فهرست محل‌های تومور اولیه قرار می‌گیرند. بدخیمی اولیه کبد تقریباً همیشه به صورت کارسینوم سلول کبدی است، که بروز آن در مناطق جغرافیایی

اندکی متفاوت باشند. فضاهای پورت وجود ندارد؛ بجای آن عروق سرخرگی برجسته و سیاهرگ های تخلیه کننده در داخل بافت تومور پخش هستند. آدنوم های سلول کبدی به سه دلیل حائز اهمیت هستند: ۱) وقتی به صورت یک توده داخل کبدی ظاهر می کنند ممکن است با کارسینوم بدخیم سلول کبدی اشتباه شوند؛ ۲) آدنوم های زیرکپسول بخصوص در طی حاملگی (تحت تحریک استروژنی) خطر پاره شدن دارند و ممکن است باعث خونریزی داخل شکمی تهدیدکننده حیات شوند؛ و ۳) هر چند تغییر شکل بدخیمی نامعمول است، ولی آدنوم های دارای جهش β - کاتین با خطر ایجاد کارسینوم سلول کبدی همراه هستند. بررسی های مولکولی فعلی این ضایعات را به ۳ گروه تقریباً مجزا تقسیم کرده اند:

- ۳۵٪ تا ۴۰٪ آدنوم ها غیرفعال شدگی دو آلی ناشی از موتاسیون های سوماتیک (۹۰٪) یا رده زایا (۱۰٪) در ژن HNF1A (کدکننده یک فاکتور رونویسی هپاتوسیت) یا ژن CYP1B1 (کدکننده سیتوکروم P450) دارند. این آدنوم ها در زنان شایع تر بوده، گاهی همراه با استفاده از قرص ضد بارداری خوراکی هستند، و اغلب به علت استئاتوز قابل توجه زرد رنگ می باشند. آنها ریسک کمی برای تبدیل به بدخیمی دارند.
- ۱۰٪ تا ۱۵٪ آدنوم ها موتاسیون های فعال کننده β - کاتین دارند. اینها خطر بالایی برای بدخیمی داشته، در مردان شایع ترند و ممکن است با استفاده از استروئید آنابولیک و احتمالاً بیماری کبد چرب غیرالکلی مرتبط باشند.
- بیش از ۵۰٪ آدنوم ها التهابی هستند، و با افزایش بیان پروتئین های واکنشگر فاز حاد مثل آمیلوئید A و پروتئین واکنشگر C سرمی در تومور و گاهی در سرم همراه می باشند. حدود ۱۰٪ این تومورها نیز جهش های فعال کننده β کاتین دارند و ممکن است دچار تغییر بدخیمی شوند. این نوع در زنان شایع تر بوده و اغلب همراه با چاقی و بیماری کبد چرب می باشد. از نظر ریخت شناسی، این زیرگروه ممکن است همانند FNH باشد، و افتراق آن می تواند به وسیله اثبات فنوتیپ التهابی (مثل بیان پروتئین آمیلوئید A سرمی، SAA) مشخص شود.

ضایعات پیش ساز کارسینوم سلول کبدی

در حالی که آدنوم های هپاتوسلولار گاهی اوقات می توانند پیش بدخیم باشند، نمایانگر مسیر نادری به سمت بدخیمی هپاتوسلولار هستند. پیش سازهای شایع تر تغییرات سلولی و ضایعات ندولاری هستند که در زمینه بیماری کبدی مزمن، به

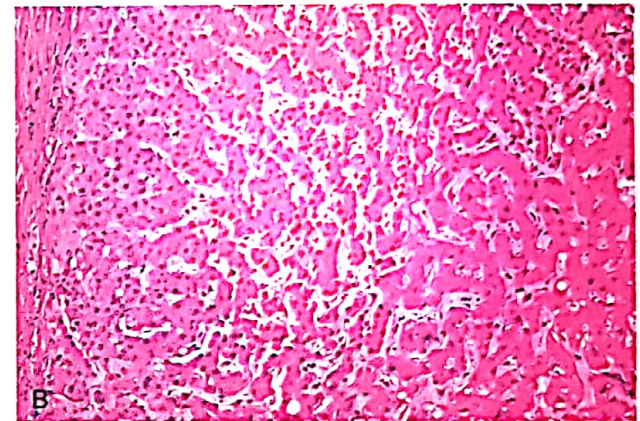
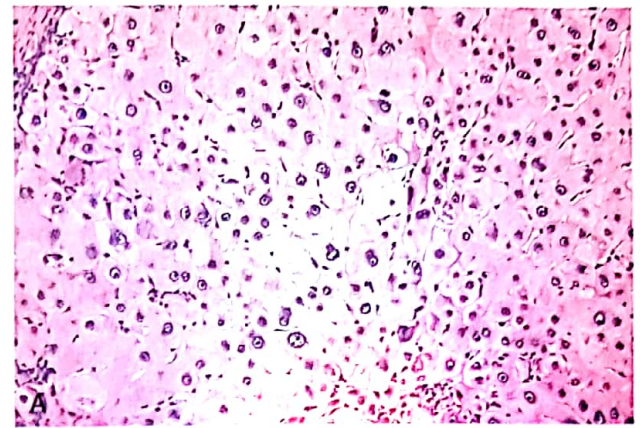
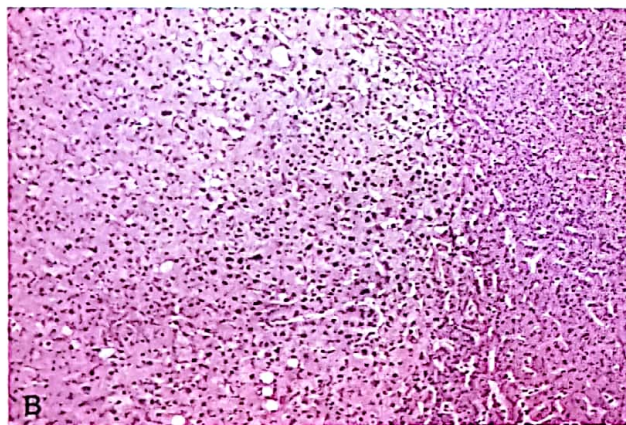
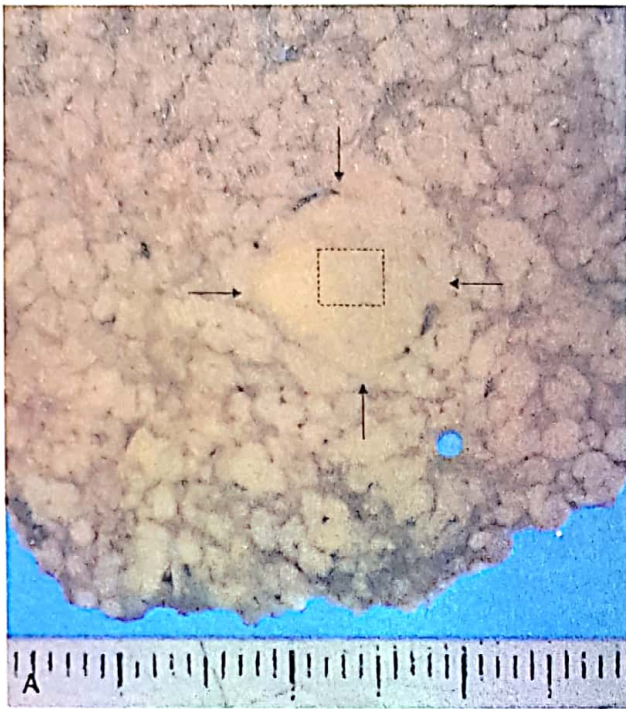


شکل ۳۱-۱۵. آدنوم کبدی. A) در نمونه ای که در طی جراحی برداشته شده، توده ای مجزا درست زیر کپسول کبد با تکرور همورازیک دیده می شود (نواحی قرمز تیره). B) تصویر میکروسکوپی آدنوم که طناب هایی از هپاتوسیت های به ظاهر طبیعی، فقدان فضاهای پورت و نتووسکولاریزاسیون بارز (ستاره ها) را نشان می دهد. یک ناحیه بزرگ تومور انفارکته وجود دارد.

سانتی متر تا چندین سانتی متر متغیر باشد. معمولاً یافته ای تصادفی است. در زنان در سن باروری، احتمالاً در پاسخ به استروژن ها شامل کسانی که قرص های ضد بارداری مصرف می کنند، به طور شایع دیده می شود. این ضایعات خطری برای بدخیمی ندارند ولی ممکن است به وسیله فشار بر کپسول کبد باعث علایمی شوند.

آدنوم کبدی

آدنوم کبدی یک نتوپلاسم خوش خیم سلول های کبدی است که غالباً در خانم های سنین باروری که قرص ضد حاملگی خوراکی مصرف می کنند بوقوع پیوسته و ممکن است با قطع مصرف هورمون پسرقت کند. این تومورها معمولاً حدود مشخص دارند ولی فاقد کپسول بوده و ممکن است کم رنگ، زرد، قهوه ای یا دارای تهرنگ صفر باشند و قطری تا ۳۰ سانتی متر پیدا کنند (شکل ۳۱-۱۵). از نظر بافت شناسی، آدنوم های سلول کبدی از صفحات و نوارهای سلول هایی تشکیل شده اند که ممکن است شبیه سلول های کبدی طبیعی بوده یا از نظر اندازه سلول و هسته



شکل ۳۲-۱۵. A، تغییر سلول بزرگ. هپاتوسیت‌های بسیار بزرگ به همراه هسته‌های بسیار بزرگ و اغلب آتیپیک در میان هپاتوسیت‌های طبیعی با هسته‌های گرد و تیپیک پراکنده‌اند. B، تغییر سلول کوچک (SCC). هپاتوسیت‌های به ظاهر طبیعی در گوشه پایین راست وجود دارند. SCC به وسیله هپاتوسیت‌های کوچکتر از طبیعی با صفحات سلول کبد ضخیم، و نسبت بالای هسته به سیتوپلاسم مشخص می‌شود.

شکل ۳۳-۱۵. A، سیروز ناشی از هپاتیت C با ندول مشخص بزرگ (پیکان‌ها). رشد ندول در ندول در این ندول دیس پلاستیک نشان‌دهنده ضایعه درجه بالا می‌باشد. B، از نظر بافت‌شناسی ناحیه درون کادر A نشان‌دهنده کارسینوم سلول کبدی (HCC) با تمایز خوب است (سمت راست) و یک ساب‌ندول HCC نسبتاً تمایز یافته درون آن قرار دارد (مرکز، چپ).

پلئومورف و چند هسته‌ای می‌باشند (شکل A، ۳۲-۱۵). هر چند از نظر ریخت‌شناسی این سلول‌ها آتیپیک هستند، به نظر نمی‌رسد که اینها در مسیر تغییر بدخیمی باشند ولی به عنوان یک شاخص تغییرات مولکولی ناشی از آسیب مزمن به شمار می‌روند که مستعدکننده سایر هپاتوسیت‌های از نظر ریخت‌شناسی طبیعی، به تغییر بدخیمی می‌باشند. تغییر سلول کوچک به وسیله هپاتوسیت‌های کوچکتر از طبیعی با هسته‌های با اندازه طبیعی، اغلب هایپرکروم و بیضی یا گوشه‌دار مشخص می‌شود، تغییر سلول کوچک ممکن است هر جایی در لبول

خصوص هپاتیت ویروسی مزمن، بیماری کبدی الکلی، و بیماری‌های متابولیک مثل نقص AAT و هموکروماتوز ارثی یافت می‌گردند. آنها معمولاً در بیماری مرحله انتهایی، به خصوص زمانی که سیروز ایجاد شده، یافت می‌شوند. در حالی که اغلب گفته می‌شود که خود سیروز پیش‌بدخیم است، ولی این مطلب دقیق نیست: فرآیندهایی که منجر به سیروز و تغییر بدخیمی می‌شوند معمولاً سال‌ها تا دهه‌ها طول می‌کشند و بیشتر موازی هم‌دیگر حرکت می‌کنند تا اینکه به طور متوالی رخ دهند.

دیس‌پلازی سلولی

دو شکل از دیس‌پلازی هپاتوسلولار شناخته شده، که هر دو در زمینه هپاتیت مزمن ویروسی شایع‌ترند. تغییر سلول بزرگ شامل هپاتوسیت‌های پراکنده، معمولاً در نواحی اطراف پورت یا پری‌سپتال است، که از هپاتوسیت‌های طبیعی بزرگتر بوده و اغلب

پاتوزن

چندین عامل عمومی مربوط به بیماریزایی HCC در فصل ۵ بحث شده است، در اینجا تنها بر چند نکته تأکید می‌شود.

● سه عامل اتیولوژیک اصلی ثابت شده، وجود دارد: عفونت با HBV یا HCV، سیروز الکلی و مواجهه با آفلاتوکسین. در ایالات متحده، NAFLD در حال افزایش بوده و یکی از عوامل خطر سرطان سلول کبدی می‌باشد. سایر شرایط عبارتند از هموکروماتوز، کمبود α_1 آنتی تریپسین و تیروزینمی.

● عوامل بسیاری شامل سن، جنس، مواد شیمیایی، ویروسها، هورمونها، الکل و مواد غذایی در ایجاد HCC دخیلند. برای مثال، محتمل‌ترین بیماری که می‌تواند به این سرطان تبدیل شود، در حقیقت بیماری بسیار نادر تیروزینمی ارثی است که در آن تقریباً در ۴۰٪ بیماران، با وجود کنترل غذایی کافی تومور دیده می‌شود.

● در بسیاری از مناطق دنیا مشتمل بر ژاپن و اروپای مرکزی، عفونت مزمن HCV مهم‌ترین عامل خطر جهت ایجاد سرطان کبد است.

● در مناطق خاصی از دنیا مثل چین و آفریقای جنوبی، به خصوص موزامبیک، که HBV اندمیک است، احتمال قرار گرفتن در معرض آفلاتوکسین‌های غذایی منشأ گرفته از قارچ آسپرژیلوس فلاووس شایع است. این توکسین‌های کارسینوژن در حبوبات "کپک‌زده" و بادام زمینی یافت می‌شوند. آفلاتوکسین می‌تواند بصورت کووالانسی به DNA سلولی متصل شده و باعث جهش در ژن‌هایی مثل Tp53 شود.

علی‌رغم اطلاعات دقیق درباره عوامل مسبب HCC، پاتوزن آن همچنان ناشناخته است. در بسیاری موارد، تومور از ندول‌های دیس‌پلاستیک با درجه بالا و دارای سلول کوچک در کبدهای سیروتیک ایجاد می‌شود. همان طور که قبلاً بحث شد، این ندول‌ها ممکن است مونوکلونال بوده و حاوی انحرافات کروموزومی مشابه HCC باشند. سلول منشأ HCC همچنان مورد شک و تردید است. به نظر می‌رسد که تومور هم از هپاتوسیت‌های بالغ و هم از سلول‌های پیش‌ساز به نام سلول‌های داکتولار یا سلول‌های بیضی ایجاد شود. افتراق ندول‌های دیس‌پلاستیک درجه بالا از مراحل اولیه HCC حتی در نمونه‌های بیوپسی دشوار است، علت این امر فقدان نشانگر مولکولی اختصاصی این مراحل است. یک معیار مهم، واسکولاریزاسیون ندول است که با روش‌های تصویربرداری دیده می‌شود و تقریباً همیشه دلالت بر بدخیمی دارد.

کبدی، اغلب با ایجاد ساختارهای خوشه‌ای و به طور مبهم ندولی دیده شود. این شکل از دیس‌پلازی به نظر می‌رسد که مستقیماً پیش‌بدخیم باشد (شکل ۳۲-۱۵).

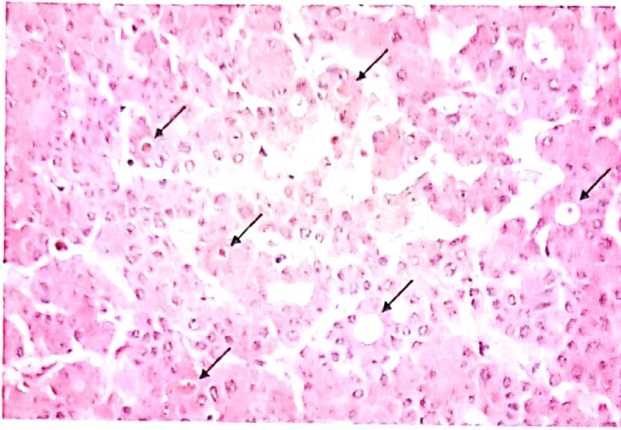
ندول‌های دیس‌پلاستیک

ندول‌های دیس‌پلاستیک احتمالاً نماینده مسیر اصلی به سمت کارسینوم هپاتوسلولار در بیماری مزمن کبدی هستند. در کبدهای سیروتیک، ندول‌های دیس‌پلاستیک به وسیله اندازه بزرگترشان متمایز می‌شوند: اغلب ندول‌های سیروتیک از ۰/۳ تا ۰/۸ سانتی‌متر، متفاوتند، ولی ندول‌های دیس‌پلاستیک اغلب ۱ تا ۲ سانتی‌متر هستند (شکل ۳۳-۱۵). اینها رشدهای نوپلاستیک هستند که لبول‌های کبدی مجاور بسیاری را، بدون جابجایی تمام فضاهای پورت، احاطه می‌کنند. این ضایعات خطر بالایی برای تغییر شکل بدخیمی دارند و در حقیقت گاهی به طور آشکار شامل ساب‌ندول‌های بدخیم می‌باشند (شکل ۳۳-۱۵).

کارسینوم سلول کبدی (HCC)

همه‌گیرشناسی

کارسینوم سلول کبدی، HCC (که به اشتباه هپاتوما هم نامیده می‌شود) حدود ۵/۴٪ تمام سرطان‌ها در سراسر جهان را در بر می‌گیرد ولی بروز آن در مناطق مختلف جهان، بسیار متفاوت است. بیش از ۸۵٪ موارد در کشورهایی با میزان بالای عفونت مزمن HBV رخ می‌دهد. بالاترین میزان بروز در کشورهای آسیایی (جنوب شرقی چین، کره، تایوان) و کشورهای آفریقایی تحت صحرایی که در آنها عفونت HBV به صورت عمودی منتقل می‌شود، دیده می‌شود و همان طور که قبلاً بحث شد حالت ناقل از دوران شیرخوارگی شروع می‌گردد. به علاوه، بیشتر این جوامع در معرض آفلاتوکسین بوده که به همراه عفونت HBV، خطر HCC را در مقایسه با افراد غیرآلوده و در معرض قرار نگرفته، بسته به مطالعه، از ۲۳ برابر تا ۲۱۶ برابر افزایش می‌دهد. اوج بروز HCC در این مناطق بین ۲۰ تا ۴۰ سالگی است و در ۵۰٪ موارد، HCC بدون سیروز اتفاق می‌افتد. در کشورهای غربی، بروز HCC، خصوصاً به دلیل اپیدمی هپاتیت C به سرعت در حال افزایش است. در طی دهه‌های گذشته، بروز آن در ایالات متحده ۳ برابر شده ولی همچنان در مقایسه با کشورهای آسیایی ۸ تا ۳۰ برابر پایین‌تر است. در جوامع غربی به ندرت HCC قبل از ۶۰ سالگی دیده می‌شود و در ۹۰٪ موارد تومور در افراد مبتلا به سیروز رؤیت می‌گردد. در تمام دنیا آقایان بیشتر از خانمها مبتلا می‌شوند به طوریکه نسبت ۳ در مناطق با بروز پائین و تا ۸ در مناطق با بروز بالا وجود دارد.



شکل ۳۴-۱۵. کارسینوم سلول کبدی با تمایز خوب دارای نواحی به هم ریخته ساختارهای طبیعی است: صفحات سلول کبدی به طور بارزی وسیع شده، و ساختارهای 'سودوآسینار' (پیکان‌ها) - کانالیکول‌های صفراوی غیرطبیعی - اغلب حاوی صفرا می‌باشند.

هسته‌ای توموری هستند متغیر می‌باشد. در انواع با تمایز بهتر، ممکن است در داخل سیتوپلاسم سلول‌ها و در کانالیکول‌های کاذب بین سلول‌ها گلبول‌های صفرا دیده شود. انکلوژیون‌های هیالین اسیدوفیلیک ممکن است در داخل سیتوپلاسم دیده شود که شبیه اجسام مالوری می‌باشند. در اغلب HCCها میزان استروما کم است که توجه‌کننده قوام نرم این تومورهاست.

یک نوع مشخص بالینی - آسیب‌شناختی HCC، کارسینوم فیبرولاملار است که در جوانان مؤنث و مذکر (۲۰ تا ۴۰ ساله) با بروز یکسان دیده می‌شود و هیچگونه همراهی با سیروز یا سایر عوامل خطر ندارد. معمولاً از یک تومور منفرد با باندهای فیبرو که از داخل آن گذشته تشکیل شده است و به صورت میهمی شبیه هیپرپلازی ندولی کانونی است. نوع فیبرولاملار پیش‌آگهی بهتری از انواع شایع‌تر دیگر دارد.

ویژگی‌های بالینی

اگرچه HCC ممکن است بصورت هپاتومگالی آرام تظاهر کند، اغلب در بیمارانی دیده می‌شود که سیروز علامتدار کبد دارند. در این بیماران، افزایش سریع اندازه کبد، وخیم شدن ناگهانی آسیت یا تظاهر آسیت خونی، تب و درد توجه پزشک را به ایجاد تومور جلب می‌کند. هیچ تست غربالگری سرولوژیک خوبی برای کارسینوم هپاتوسلولار وجود ندارد. بیشترین مارکر مورد استفاده سطح آلفا‌فیتوپروتئین سرم است، ولی فقط در

یک خصوصیت تقریباً عمومی HCC حضور اختلالات ساختاری و کروموزومی متعدد بیانگر بی‌ثباتی ژنومی است. منشأ دقیق ناپایداری ژنومی HCC ناشناخته است ولی بعضی عوامل مهم می‌باشند:

- به نظر می‌رسد التهاب و رژنراسیون، که در تمام اشکال هپاتیت مزمن دیده می‌شوند، در ایجاد جهش‌های اکتسابی در ژنوم بسیار دخیل باشند.
- جهش‌های اکتسابی در انکوژن‌های خاص (مثل β -کاتنین) و ژن‌های سرکوبگر تومور (مثل Tp53)، منجر به رشد بی‌نظم و افزایش بیشتر بی‌ثباتی ژنومی می‌شوند.
- نقایص اکتسابی در ترمیم DNA، مخصوصاً مواردی که در سیستم ترمیم شکستگی‌های DNA دورشته‌ای رخ دهند، نیز منجر به آسیب DNA و ایجاد نقایص کروموزومی می‌گردد.

نه HBV و نه HCV حاوی انکوژن نمی‌باشند. ژن HBV-X که قبلاً مورد اشاره قرار گرفت ممکن است تا حدودی ظرفیت سرطان‌زایی داشته باشد (فصل ۵). احتمالاً ظرفیت تومورزایی این ویروس‌ها مرتبط با توانایی آنها جهت ایجاد التهاب مزمن و افزایش بازسازی سلولی می‌باشد.

ریخت‌شناسی

HCC ممکن است از نظر ماکروسکوپی به این اشکال دیده شود: ۱- یک تومور تک‌کانونی و معمولاً حجیم، ۲- تومور چند کانونی تشکیل شده از ندول‌های با اندازه‌های متفاوت، ۳- سرطان ارتشاحی منتشر که به‌طور گسترده پراکنده شده و گاهی اوقات کل کبد را درگیر می‌کند و بصورت نامحسوس با زمینه کبد سیروزی مخلوط می‌شود. بخصوص در دو حالت آخر ممکن است افتراق ندول‌های رژنراتیو کبد سیروزی از ندول‌های با همان اندازه ولی نئوپلاسمی مشکل باشد. تومورهای مجزا معمولاً به رنگ زرد و سفید، گاه با رنگ‌آمیزی صفرا و نواحی از خونریزی یا نکروز دیده می‌شوند. HCC تمایل زیادی به تهاجم به عروق دارد. متاستازهای داخل کبدی گسترده شاخص بوده، و گاهی اوقات توده‌هایی مارگونه از تومور، به داخل سیاهرگ پورتال (با انسداد جریان پورتال) یا سیاهرگ اجوف تحتانی و حتی به داخل سمت راست قلب گسترش می‌یابد.

از نظر بافت‌شناسی، HCC از ضایعات بسیار تمایز یافته که تشکیل طناب‌ها و ترابکول‌های مشابه بافت کبدی را می‌دهند (شکل ۳۴-۱۵) تا ضایعات بسیار کم تمایز یافته که اغلب حاوی سلول‌های بزرگ غول‌آسا، آناپلاستیک و چند

خلاصه**تومورهای کبدی**

- شایع ترین تومورهای کبد کارسینوم های متاستاتیک اغلب از کولون، ریه و پستان می باشند.
- شایع ترین بدخیمی اولیه کارسینوم سلول کبدی می باشد که در مناطقی از آسیا و آفریقا شایع است و بروز آن در ایالات متحده نیز در حال افزایش می باشد.
- عوامل مسبب اصلی کارسینوم سلول کبدی عبارتند از هپاتیت B و C، سیروز الکلی، هموکروماتوز و بسیار به ندرت تیروزینمی و کمبود α_1 آنتی ترپسین (AAT).
- در جوامع غربی حدود ۹۰٪ کارسینوم های سلول کبدی در کبد های مبتلا به سیروز یافت می شود. در آسیا حدود ۵۰٪ موارد در کبد بدون سیروز یافت می شود.
- التهاب مزمن و بازسازی سلولی همراه با هپاتیت و ویروسی ممکن است عوامل مستعد کننده جهت ایجاد کارسینوم باشند.
- کارسینوم سلول کبدی ممکن است تک کانونی یا چند کانونی باشد، تمایل به تهاجم عروقی داشته و به درجات مختلفی ساختمان طبیعی کبد را تقلید می کند.

تومورهای پیشرفته و تنها در ۵۰٪ بیماران افزایش پیدا می کند. به علاوه، نتایج مثبت کاذب در تومورهای کیسه زرده و شرایط غیرنئوپلاستیک بسیاری مانند سیروز، هپاتیت مزمن، بارداری طبیعی، و نکروز وسیع کبد، دیده می شود. بنابراین تست نه اختصاصی و نه حساس است. غربالگری رادیولوژیک بیماران در فواصل ۶ ماهه، برای پیدا کردن ندول های دیس پلاستیک یا کارسینوم هپاتوسلولار کوچک، در حال حاضر به عنوان تازه ترین یافته ها در نظر گرفته می شود. پیش آگهی کلی HCC پیشرفته وخیم است.

رزکسیون یا برداشت عضو ممکن است برای ضایعه کوچک منفرد (بیشتر در آنهایی که مبتلا به نوع ناشایع فیبرولاملار هستند) علاج بخش باشد، ولی از ایجاد HCC های غیرمنتظره مجدد در کبد بیمار مزمن جلوگیری نمی کند. هر چند، پیوند می تواند شفابخش باشد. بدون رزکسیون، میزان بقای متوسط ۷ ماه است. کارآزمایی های بالینی اخیراً نشان داده اند که درمان با sorafenib، یک مهارکننده تیروزین کینازی وسیع الطیف، برای افراد با بیماری پیشرفته سودمند است. در برخی کشورها مثل تایوان، برنامه های ایمن سازی HBV بروز HCC را کاهش داده، ثابت کرده اند که معیارهای پیشگیری کننده می توانند بار هولناکی را که با این بیماری در نواحی اندمیک ایجاد می گردد، کاهش دهند.

اختلالات کیسه صفرا و مجاری صفراوی خارج کبدی**بیماری های کیسه صفرا****کوله لیتیاژ (سنگ صفراوی)**

سنگ کیسه صفرا ۲۰-۱۰ درصد جمعیت بزرگسال کشورهای غربی نیمکره شمالی را درگیر می کند. شیوع آن در بزرگسالان در کشورهای آمریکای لاتین بیشتر است (۴۰-۲۰٪) و در کشورهای آسیایی کم (۴-۳٪) است. در ایالات متحده حدود ۱ میلیون از بیماران جدید سالیانه کشف می شوند که دو سوم آنها تحت عمل جراحی قرار می گیرند. همراه با خارج کردن ۲۵ تا ۵۰ میلیون تن سنگ! دو نوع اصلی سنگ صفراوی وجود دارد. سنگ های کلسترولی، که حاوی منویدرات کلسترول بلوری هستند (۸۰٪ سنگ ها در غرب)، و سنگ های پیگمانته، که از نمک های کلسمی بیلی روبین ساخته شده اند.

اختلالات کیسه صفرا و مجاری صفراوی جمعیت زیادی را در سراسر جهان مبتلا می کنند. کوله لیتیاژ (سنگ کیسه صفرا) مسؤول بیش از ۹۵٪ این بیماری هاست. تخمین زده می شود که حدود ۲٪ بودجه سلامت فدرال در ایالات متحده صرف درمان سنگ صفراوی و عوارض آن می گردد. در این قسمت، ما ابتدا بیماری های کیسه صفرا را توضیح داده (کوله لیتیاژ و کوله سیستیت) و سپس تعدادی از اختلالات مجاری صفراوی خارج کبدی را مورد بحث قرار می دهیم. باید به خاطر داشته باشیم که ضایعات مجاری صفراوی خارج کبدی ممکن است به مجاری صفراوی داخل کبدی نیز گسترش یابند و نیز تومورهای مجاری صفراوی (کلانژیوکارسینوم ها، بعداً بحث می شود) می توانند هم در داخل کبد و هم در خارج کبد ایجاد شوند.

جدول ۸-۱۵. عوامل خطر ساز برای سنگ صفراوی

سنگهای کلسترولی

توزیع جغرافیایی: اروپای شمالی، آمریکای جنوبی و شمالی،
آمریکایهای بومی، آمریکایهای مکزیکی
بالارفتن سن
هورمونهای جنسی زنانه
جنس مؤنث
قرصهای ضد حاملگی خوراکی
حاملگی
چاقی و مقاومت به انسولین
کاهش سریع وزن
استاز کیسه صفرا
بیماریهای ارثی متابولیسم اسید صفراوی
سندرمهای دیس لیپیدمی

سنگهای پیگمانته

توزیع جغرافیایی: آسیا بیشتر از کشورهای غربی، روستایی بیشتر از
شهری
همولیز مزمن (مثلاً آنمی سیکل سل، اسفروسیتوز ارثی)
عفونت صفراوی
بیماریهای دستگاه گوارش: بیماری ایلئوم (مثال، بیماری کرون)،
برداشتن ایلئوم یا بای پس ایلئوم، فیبروز کیستیک همراه با نارسایی
پانکراس

با افزایش ترشح کلسترول صفراوی است.

- **بیماریهای اکتسابی.** هر حالتی که در آن حرکت کیسه صفرا کاهش یابد مستعد کننده به ایجاد سنگ صفراوی است مثل حاملگی، کاهش سریع وزن و آسیب طناب نخاعی. با این وجود، در بسیاری از موارد، کندی حرکت کیسه صفرا بدون علت آشکار دیده می شود.

ریخت شناسی

سنگهای کلسترولی بدون استثناء در داخل کیسه صفرا ایجاد می شوند و ۵۰ تا ۱۰۰٪ کلسترول دارند. سنگهای کلسترولی خالص به رنگ زرد کم رنگ می باشند؛ با افزایش نسبت کربنات کلسیم، فسفات و بیلی روبین، تغییر رنگ سفید - خاکستری تا سیاه دیده می شود (شکل ۳۵-۱۵) آنها بیضوی و سفت هستند و ممکن است منفرد بوده ولی اکثراً متعدد می باشند و دارای سطح صاف و هموار هستند که به علت موقعیت قرارگیری آنها نسبت به هم است. بیشتر سنگهای

پاتوژنز

ساخت صفرا تنها راه قابل توجه برای حذف کلسترول اضافی از بدن، چه کلسترول آزاد و چه به صورت نمکهای صفراوی است. کلسترول در تجمع با نمکهای صفراوی و لسیتین قابل حل در آب می شود. وقتی غلظت کلسترول بیشتر از ظرفیت حلالیت صفرا باشد (اشباع بیش از حد) کلسترول دیگر نمی تواند به صورت ذرات مجزا باقی بماند، لذا به صورت کریستالی از محلول خارج می شود. ساخت سنگ صفراوی کلسترولی به دنبال کاهش تحرک کیسه صفرا (استاز)، که هسته سازی سنگ را افزایش داده، و توسط ترشح زیاد موکوس، و در نتیجه گیرافتادن کریستال ها و افزایش تبدیل آنها به سنگ، تسریع می شود.

ساخت سنگهای پیگمانته در حضور بیلی روبین غیرکونژوگه در درخت صفراوی، همان طور که در آنمی همولیتیک و عفونت مجاری صفراوی دیده می شود، محتمل تر است. رسوبات عمدتاً به صورت نمکهای بیلی روبینات کلسیم هستند.

عوامل خطر اصلی سنگهای صفراوی در جدول ۸-۱۵ فهرست شده اند. با این وجود تا ۸۰٪ بیماران با سنگ صفراوی هیچ عامل خطر قابل تشخیصی غیر از سن و جنسیت ندارند. بعضی از این عوامل خطر در زیر آمده است:

- **سن و جنس.** شیوع سنگهای صفراوی با افزایش سن افزایش می یابد. در ایالات متحده کمتر از ۵ تا ۶٪ جمعیت جوانتر از ۴۰ سال دارای سنگ هستند، که این رقم در جمعیت مسن تر از ۸۰ سال به ۳۰-۲۵٪ می رسد. شیوع در خانمها در تمام سنین حدود دو برابر بیشتر از آقایان است.
- **نژاد و منطقه جغرافیایی.** شیوع سنگ صفراوی کلسترول در برخی جمعیتهای آمریکایی بومی - پیمای، هوپی، ناواجو - حدود ۵۰٪ تا ۷۵٪ است در حالیکه سنگهای پیگمانته نادرند؛ ظاهراً افزایش شیوع در ارتباط با ترشح بیش از حد کلسترول صفراوی است.

- **وراثت.** علاوه بر نژاد، تاریخچه فAMILIAL مثبت به تنهایی باعث افزایش خطر ابتلاء می شود، هم چنین تعدادی از اختلالات ارثی متابولیسم مثل مواردی که همراه با اختلال ترشح و ساخت نمکهای صفراوی هستند هم باعث افزایش خطر می گردند.

- **عوامل محیطی.** اثرات استروژنی شامل حاملگی و قرصهای ضد حاملگی خوراکی با افزایش برداشت و ساخت کلسترول توسط کبد، منجر به ترشح صفراوی بیش از حد کلسترول می شوند. چاقی، کاهش سریع وزن و درمان با عامل کاهنده کلسترول یعنی کلوفیبرات نیز همراه



شکل ۳۶-۱۵. سنگ های صفراوی پیگمانته. چندین سنگ صفراوی سیاه با سطوح صاف در کیسه صفراوی یک بیمار با دریچه مصنوعی میترا که منجر به همولیز داخل عروقی مزمن شده است دیده می شود.



شکل ۳۵-۱۵. سنگ های صفراوی کلسترولی. دستکاری مکانیکی در طی کوله سیستکتومی از طریق لاپاراسکوپی سبب تکه تکه شدن چندین سنگ کلسترولی کیسه صفرا شده که داخل آنها به علت رنگدانه های صفراوی گرفتار شده پیگمانته است. مخاط کیسه صفرا، در نتیجه کوله سیستیت مزمن و حاد همزمان، قرمز و نامنظم است.

در اقلیت بدشانس، علایم قابل توجه است. معمولاً درد، اغلب شدید وجود دارد که به طور نمادین در ربع فوقانی راست یا اپی گاستر لوکالیزه شده و می تواند مداوم یا کمتر شایع، متناوب یا اسپاسمودیک باشد. چنین درد "صفراوی" به علت انسداد کیسه صفرا یا درخت صفراوی، یا به علت التهاب خود کیسه صفرا ایجاد می شود. عوارض بسیار شدیدتر شامل آمپییم، سوراخ شدن، فیستول، التهاب درخت صفراوی و کلستاز انسدادی یا پانکراتیت است. هرچه سنگ ها بزرگتر باشند کمتر احتمال دارد که وارد مجرای مشترک صفراوی یا مجرای سیستیک شده و ایجاد انسداد کنند. سنگ های خیلی کوچک یا "سنگریزه ها" خطرناک تر هستند. گاهی اوقات یک سنگ بزرگ ممکن است در جدار کیسه صفرا خورده گی ایجاد کند و مستقیماً به داخل یک حلقه روده کوچک وارد شود و انسداد روده ای ایجاد کند (ایلئوس سنگ صفراوی).

کوله سیستیت

التهاب کیسه صفرا ممکن است حاد، مزمن یا حاد سوار شده بر حالت مزمن باشد و تقریباً همیشه، همراه با سنگ صفراویست. در ایالات متحده، کوله سیستیت یکی از علتهای بسیار شایع برای جراحی شکمی است. توزیع اپیدمیولوژیک آن معمولاً مشابه سنگ صفراوی می باشد.

ریخت شناسی

در کوله سیستیت حاد، کیسه صفرا معمولاً بزرگ و سفت بوده و به رنگ قرمز تا بنفش در می آید که مورد اخیر ناشی از خونریزی زیر سرروز است. پوشش سرروزی اغلب توسط

کلسترولی رادیولوسنت هستند اگرچه تا ۲۰٪ آنها ممکن است دارای مقدار کافی کربنات کلسیم باشند که آنها را حاجب اشعه کند.

سنگ های رنگدانه ای ممکن است در هر جایی در درخت صفراوی پیدا شوند و به دو گروه سیاه و قهوه ای طبقه بندی می شوند. عموماً سنگ های پیگمانی سیاه در صفراوی استریل کیسه صفرا دیده می شوند، در حالی که سنگ های قهوه ای در مجاری داخل یا خارج کبدی عفونی رؤیت می گردند. سنگ ها حاوی نمک های کلسیمی بیلی روبین غیر کونژوگه و به میزان کمتری سایر نمک های کلسیمی، گلیکوپروتئین های موسینی و کلسترول هستند. سنگ های سیاه معمولاً کوچک و در لمس شکننده، بوده و به تعداد زیاد دیده می شوند (شکل ۳۶-۱۵). سنگ های قهوه ای تمایل دارند که منفرد بوده یا به تعداد اندک وجود داشته باشند و نرم با قوام صابونی - چرب هستند که به علت حضور نمک های اسید چرب باقی مانده آزاد شده توسط واکنش فسفولیپاز باکتری روی لیسیتین های صفراوی است. به علت وجود فسفات و کربنات کلسیم، ۵۰ تا ۷۵٪ سنگ های سیاه حاجب اشعه هستند. سنگ های قهوه ای که حاوی صابون های کلسیم هستند رادیولوسنت می باشند.

ویژگی های بالینی

۷۰ تا ۸۰٪ بیماران در طول عمر خود بدون علامت باقی مانده، احتمال علامت دار شدن با گذشت زمان کاهش می یابد. هر چند،

ممکن است باعث اختلال خون‌رسانی مخاط شوند. این وقایع در فقدان عفونت باکتریایی اتفاق افتاده فقط بعداً ممکن است آلودگی باکتریایی ایجاد شود.

کوله‌سیستیت حاد بدون سنگ

بین ۵ تا ۱۲٪ کیسه صفراهایی که به علت کوله‌سیستیت حاد برداشته می‌شود حاوی سنگ نیستند. اکثر این موارد در بیماران بسیار بدحال دیده می‌شود برخی از شایع‌ترین عوامل مستعدکننده عبارتند از:

- عمل جراحی بزرگ غیر صفراوی
- ترومای شدید (برای مثال تصادف وسایل نقلیه موتوری)
- سوختگی‌های شدید
- سپسیس

سایر عوامل مربوط شامل دهیدراتاسیون، استاز کیسه صفرا و تشکیل لجن صفراوی، اختلالات عروقی و در نهایت آلودگی باکتریایی می‌باشند.

کوله‌سیستیت مزمن

کوله‌سیستیت مزمن ممکن است نتیجه دوره‌های مکرر کوله‌سیستیت حاد باشد، ولی در اغلب موارد بدون تاریخچه حملات حاد ایجاد می‌شود. مثل کوله‌سیستیت حاد، تقریباً همیشه همراه با سنگ صفراوی است. با این وجود، به نظر نمی‌آید که سنگ صفراوی، نقش مستقیمی در شروع التهاب یا ایجاد درد داشته باشد زیرا کوله‌سیستیت مزمن بدون سنگ دارای علائم مشابه و بافت‌شناسی مشابه با فرم همراه با سنگ است. بجای آن اشباع بیش از حد صفرا فرد را هم مستعد به التهاب مزمن می‌کند و هم در بسیاری از موارد ایجاد سنگ را تسریع می‌کند. میکروارگانیزم‌ها، معمولاً اشریشیاکلی و انتروکوکوس را می‌توان تنها در حدود ۱۳ موارد از صفرا کشت داد. بر خلاف کوله‌سیستیت حاد سنگ‌دار، انسداد مجرای خروجی کیسه صفرا توسط سنگ در کوله‌سیستیت مزمن یک ضرورت نیست. اغلب کیسه‌های صفرا که در جراحی انتخابی به علت سنگ کیسه صفرا برداشته می‌شوند، مشخصات کوله‌سیستیت مزمن را نشان می‌دهند، بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که علائم صفراوی از حضور همزمان سنگ‌های صفراوی و التهاب خفیف به مدت طولانی می‌شوند.

ویژگی‌های بالینی

کوله‌سیستیت حاد همراه با سنگ با درد صفراوی که بیش از ۶ ساعت طول کشیده تظاهر می‌کند، درد شدید و معمولاً پایدار بوده، در قسمت فوقانی شکم که اغلب به شانه راست تیر می‌کشد

فیبرین و در موارد شدید توسط اگزودای چرکی پوشیده می‌شود. در ۹۰٪ موارد سنگها حضور دارند و اغلب باعث انسداد گردن کیسه صفرا یا مجرای سیستیک می‌شوند. لومن کیسه صفرا توسط صفراوی کدر یا تیره که ممکن است حاوی فیبرین، خون یا چرک واضح باشد پر شده است. وقتی اگزودای داخل بیشتر چرکی باشد آمپیم کیسه صفرا گفته می‌شود. در موارد خفیف دیواره کیسه صفرا ضخیم، ادماتو و پر خون می‌شود. در موارد شدیدتر کیسه صفرا به عضو نکروتیک سبز - سیاه تبدیل می‌شود که کوله‌سیستیت گانگرنه نامگذاری می‌گردد. از نظر بافت‌شناسی، واکنش‌های التهابی غیراختصاصی دیده می‌شود که شامل طرح معمول التهاب حاد (یعنی خیز، ارتشاح لوکوسیتی، احتقان عروقی، ایجاد آبسه واضح یا نکروز گانگرنه)، می‌باشند.

تغییرات ریخت‌شناسی در کوله‌سیستیت مزمن بسیار متغیر بوده و گاهی اوقات جزئی است. صرف حضور سنگها در داخل کیسه صفرا حتی در فقدان التهاب حاد اغلب برای تشخیص کافی است. کیسه صفرا ممکن است چروکیده، دارای اندازه طبیعی و یا بزرگ باشد. زخم مخاطی ناشایع است. لایه‌های زیر مخاطی و زیر سروزی اغلب به علت فیبروز ضخیم می‌شود. در فقدان کوله‌سیستیت حاد اضافه شده، لنفوسیت‌های جداری تنها نشانه‌های التهاب هستند.

کوله‌سیستیت حاد سنگ‌دار

التهاب حاد کیسه صفرا که حاوی سنگ باشد را کوله‌سیستیت حاد سنگ‌دار می‌نامند و با انسداد گردن کیسه صفرا یا مجرای سیستیک همراهی دارد. این حالت، شایع‌ترین عارضه اصلی سنگ کیسه صفرا است و شایع‌ترین دلیل برای کوله‌سیستیکومی فوری می‌باشد. علائم انسداد ممکن است بصورت بسیار ناگهانی تظاهر کند و یک فوریت جراحی حاد را به وجود آورد. از طرف دیگر در برخی موارد، علائم ممکن است خفیف بوده و بدون مداخله پزشکی برطرف شوند.

کوله‌سیستیت حاد سنگ‌دار در ابتدا ناشی از تحریک شیمیایی و التهاب دیواره کیسه صفرا در زمینه انسداد جریان صفراوی می‌باشد. کنش فسفولیپازهای مشتق از مخاط، لسیتین صفراوی را به لیزولستین هیدرولیز می‌کند که برای مخاط سمی است. لایه محافظ طبیعی گلیکوپروتئین موکوسی گسیخته می‌شود و مستقیماً باعث در معرض قرارگرفتن پوشش مخاطی به فعالیت دترژانی نمکهای صفراوی می‌شود. پروستاگلاندین‌ها، در دیواره کیسه صفراوی متسع شده آزاد گردیده و به التهاب جدار و مخاط کمک می‌کنند. اتساع و افزایش فشار داخل مجرا نیز

سنگ و معمولاً از نوع پیگمانته به طور اولیه در داخل کبد و در مجاری با شیوع بیشتری بوقوع می‌پیوندد. کلدوکولیتاز ممکن است سریعاً باعث انسداد مجاری صفراوی اصلی نشود. سنگهای بدون علامت در حدود ۱۰٪ بیماران در زمان جراحی کوله‌سیستکتومی دیده می‌شود. علائم ممکن است به علت ۱- انسداد صفراوی، ۲- کلانژیت، ۳- آبسه کبدی، ۴- بیماری مزمن کبدی به همراه سیروز صفراوی ثانویه، یا ۵- کوله‌سیستیت حاد سنگ‌دار ایجاد شوند.

کلانژیت عنوانی است که برای التهاب حاد دیواره مجاری صفراوی استفاده می‌شود و تقریباً همیشه به علت عفونت باکتریایی مجرای طبیعی و استریل ایجاد می‌گردد. کلانژیت می‌تواند به دنبال هر ضایعه انسدادی جریان صفرا ایجاد شود که شایع‌ترین آن کلدوکولیتاز است، و به عنوان یک عارضه جراحی درخت صفراوی شناخته می‌شود. سایر علل شامل تومورها، کاتترها یا استنت‌های درجا، پانکراتیت حاد و تنگیهای خوش‌خیم است. باکتری‌ها بیشتر متمایل هستند که از طریق اسفنکتر آدی وارد مجاری صفراوی شوند، تا اینکه از راه سیستم خونی وارد گردند. کلانژیت صعودی حاکی از این حقیقت است که باکتری به محض ورود به درخت صفراوی، شاخه‌های صفراوی داخل کبدی را نیز عفونی می‌کند. باکتری‌هایی مثل *E. coli*، *کلیسیلا*، *انتروکوک*، *کلیستریدوم* و باکتری‌های شایع هستند. در نیمی از موارد دو یا تعداد بیشتری ارگانیسم یافت می‌شود. در بعضی از جمعیت‌های دنیا، کلانژیت انگلی یک مسئله مهم است؛ فاسیولا هپاتیکا، یا شistosوما در آمریکای لاتین و خاور نزدیک، کلونورکیس سیننسیس یا *Opisthorchis viverrini* در خاور دور، و کریپتوسپوریديوز در بیماران با سندرم نقص ایمنی اکتسابی.

کلانژیت باکتریایی، معمولاً تب، لرز، درد شکمی و یرقان ایجاد می‌کند. نوع بسیار شدید کلانژیت، کلانژیت چرکی است که در آن صفرای چرکی مجاری صفراوی را پر و متسع می‌کند و همراه با خطر ایجاد آبسه کبدی است. چون سپسیس نسبت به کلتاز یک خطر غالب در بیماران کلانژیته است تشخیص فوری و مداخله سریع الزامی است.

سیروز صفراوی ثانویه

انسداد طول کشیده درخت صفراوی خارج کبدی منجر به صدمه عمیق به کبد می‌شود. شایع‌ترین علت انسداد، کوله‌لیتاز خارج کبدی است. سایر شرایط انسدادی شامل آترزی صفراوی (بعداً توضیح داده می‌شود)، بدخیمی‌های درخت صفراوی و سر پانکراس، و تنگی‌های ناشی از جراحی قبلی می‌باشند.

وجود دارد. تب، تهوع، لوکوسیتوز و تعریق علایم کلاسیک هستند. حضور هیپر بیلیروبینمی کونژوگه مطرح‌کننده انسداد مجرای مشترک صفراوی است. ناحیه زیر دنده‌ای طرف راست بطور واضحی حساس و سفت است که به علت اسپاسم عضلات شکمی است و گاهی کیسه صفرا متسع و دردناک قابل لمس می‌باشد. حملات خفیف، معمولاً خودبخود در عرض یک تا ده روز فروکش می‌کند، با این وجود عود شایع است. تقریباً در ۲۵٪ بیماران علامت‌دار بیماری به حدی است که نیازمند مداخله جراحی است.

علائم ناشی از کوله‌سیستیت حاد بدون سنگ معمولاً توسط شرایط بالینی بد بیماران پوشیده می‌شود. بنابراین تشخیص، تنها با در نظر گرفتن این احتمال، امکان‌پذیر است. کوله‌سیستیت مزمن دارای علائم برجسته شکل حاد نبوده، معمولاً توسط حملات عودکننده درد مداوم یا کولیکی ربع فوقانی راست شکم یا اپی‌گاستر مشخص می‌شود؛ تهوع، استفراغ و عدم تحمل غذای چرب اغلب همراه با درد دیده می‌شوند.

تشخیص کوله‌سیستیت حاد معمولاً براساس تشخیص سنگ صفراوی توسط اولتراسونوگرافی است که عموماً همراه با شواهد ضخیم شدن دیواره کیسه صفراست. از طرف دیگر کله‌سیستیت مزمن، یک تشخیص پاتولوژیک است که براساس آزمایش کیسه صفراوی خارج شده صورت می‌گیرد. توجه به این بیماری به علت قابلیت ایجاد عوارض جدی زیر مهم است:

- اضافه شدن عفونت باکتریایی همراه با کلانژیت یا سپسیس
- سوراخ شدن کیسه صفرا و ایجاد آبسه موضعی
- پارگی کیسه صفرا همراه با پریتونیت منتشر
- فیستول صفراوی - روده‌ای همراه با تخلیه صفرا به داخل اعضای مجاور، ورود هوا و باکتری به داخل درخت صفراوی و ایجاد انسداد روده‌ای توسط سنگهای صفراوی که ظرفیت انسداد دارند (ایلئوس).
- تشدید بیماری طبی زمینه‌ای، همراه با عدم جبران قلبی، ریوی، کلیوی یا کبدی.

بیماری‌های مجاری صفراوی خارج کبدی

کلدوکولیتاز و کلانژیت

کلدوکولیتاز و کلانژیت با هم در نظر گرفته می‌شوند زیرا غالباً همراه با یکدیگر به پیش می‌روند. کلدوکولیتاز به حضور سنگ در داخل درخت صفراوی اطلاق می‌شود. در ملیتهای غربی تقریباً تمام سنگها از کیسه صفرا منشأ می‌گیرند. در آسیا تشکیل

خلاصه

- بیماری‌های کیسه صفرا و مجاری صفراوی خارج کبدی
- بیماری‌های کیسه صفرا عبارتند از کوله‌لیتیاژ و کوله‌سیستیت حاد و مزمن.
- تشکیل سنگ صفراوی در کشورهای غربی امری شایع است و اکثریت آنها سنگ‌های کلسترولی می‌باشند. سنگ‌های پیگمانته حاوی بیلی‌روبین و کلسیم در کشورهای آسیایی بسیار شایعند.
- عوامل خطر ساز ایجاد سنگ کلسترولی عبارتند از افزایش سن، جنس مؤنث، استفاده از استروژن، چاقی و وراثت.
- کوله‌سیستیت تقریباً همیشه با کوله‌لیتیاژ همراه است، هر چند که در ۱۰٪ موارد در غیاب سنگ صفراوی اتفاق می‌افتد.
- کوله‌سیستیت حاد سنگ‌دار شایع‌ترین علت کوله‌سیستکتومی اورژانس است.
- ضایعات انسدادی مجاری صفراوی خارج کبدی در بالغین می‌توانند باعث ایجاد عفونت بالارونده (کلانژیت) و سیروز صفراوی ثانویه شوند.
- نوزادانی که با آترزی صفراوی مادرزادی متولد می‌شوند با کلستاز نوزادی تظاهر کرده و برای درمان به پیوند کبد نیازمندند.

تومورها

کارسینوم کیسه صفرا

کارسینوم کیسه صفرا، هر چند ناشایع، بسیار شایع‌تر از سرطان مجاری صفراوی است. در جنس مؤنث ۲ تا ۶ برابر شایع‌تر است و غالباً در دهه هفتم زندگی اتفاق می‌افتد. کارسینوم کیسه صفرا در مکزیک و شیلی احتمالاً به دلیل بروز بالاتر سنگ صفراوی در این مناطق شایع‌تر است. در ایالات متحده، بروز آن در آمریکایی‌های بومی و لاتین‌تبار بالاتر می‌باشد. به ندرت در مراحل قابل عمل کشف می‌شود و بقای متوسط پنج ساله ۵٪ است. سنگ‌های صفراوی در ۹۰-۶۰٪ موارد دیده می‌شود. در آسیا، جایی که بیماری‌های انگلی و چرک‌زای درخت صفراوی بسیار شایع است، سنگ کیسه صفرا کمتر حائز اهمیت است. حدس زده می‌شود که کیسه‌های صفراوی حاوی سنگ‌ها یا عوامل عفونت‌زا به علت ترومای مکرر و التهاب مزمن دچار سرطان می‌شوند. نقش سرطان‌زایی مشتقات اسیدهای صفراوی مشخص نیست.

خصوصیات اولیه ریخت‌شناسی کلستاز قبلاً بحث شده و کاملاً با تصحیح انسداد قابل برگشت است. با این وجود، التهاب ثانویه ناشی از انسداد صفراوی، باعث شروع فیبروز اطراف پورت شده که در نهایت به اسکار و ایجاد ندول منجر می‌گردد و ایجاد سیروز صفراوی ثانویه می‌کند.

آترزی صفراوی

یک عامل اصلی در کلستاز نوزادی آترزی صفراویست که مسبب ۱/۳ موارد این بیماری در شیرخواران می‌باشد و در تقریباً یک در ده هزار تولد زنده اتفاق می‌افتد. تعریف آترزی صفراوی عبارت است از انسداد کامل جریان صفراوی که توسط تخریب یا فقدان تمام یا قسمتی از مجاری صفراوی خارج کبدی ایجاد می‌شود. این اختلال، شایع‌ترین علت مرگ ناشی از بیماری کبدی در دوران اولیه کودکی است و دربرگیرنده بیشتر از نیمی از موارد ارجاع کودکان برای پیوند کبد است.

مشخصات برجسته آترزی صفراوی عبارتند از:

- التهاب و تنگی فیبروی مجاری کبدی یا مجرای مشترک صفراوی
- التهاب مجاری صفراوی داخل کبدی اصلی همراه با تخریب پیش‌رونده درخت صفراوی داخل کبدی
- انسداد شدید مجاری صفراوی در بیوپسی کبدی (یعنی تزاید مشخص مجاری کوچک صفراوی، ادم و فیبروز فضاهای پورت، و کلستاز پارانشیمی)
- فیبروز اطراف پورت و سیروز در عرض ۳ تا ۶ ماه از هنگام تولد.

سیر بالینی

کودکان مبتلا به آترزی صفراوی با کلستاز نوزادی تظاهر می‌کنند. بیماری اندکی در جنس مؤنث بیشتر است. بیماران دارای وزن هنگام تولد طبیعی بوده و بعد از دوران نوزادی به طور طبیعی وزن اضافه می‌کنند با پیشرفت بیماری مدفوع بی‌رنگ و بدون صفرا می‌شود. یافته‌های آزمایشگاهی نمی‌تواند بین آترزی صفراوی و کلستاز داخل کبدی افتراق‌گذار ولی بیوپسی کبدی در ۹۰٪ موارد آترزی صفراوی، شواهد انسداد مجرای صفراوی را نشان می‌دهد. پیوند کبد درمان نهایی است. بدون مداخله جراحی، مرگ معمولاً در طی دو سال اول زندگی اتفاق می‌افتد.

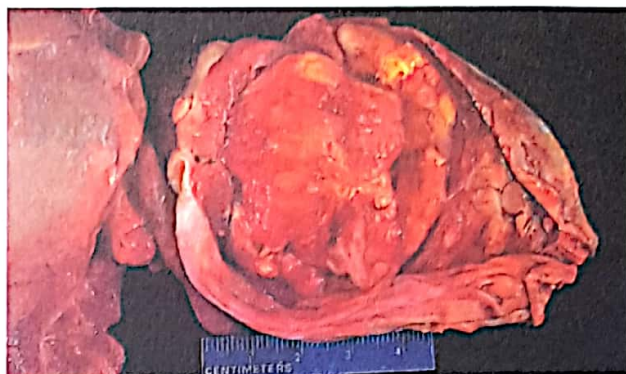
کلانژیوکارسینوم

کلانژیوکارسینوم‌ها آدنوکارسینوم‌هایی هستند که از کلانژیوسیت‌های پوشاننده مجاری صفراوی داخل و خارج کبدی منشأ می‌گیرند. کلانژیوکارسینوم خارج کبدی نزدیک $\frac{2}{3}$ این تومورها را تشکیل داده و ممکن است در ناف کبد (به عنوان تومور Klastskin) یا دورتر در درخت صفراوی ایجاد شود. کلانژیوکارسینوم‌ها اغلب در افراد ۵۰ تا ۷۰ ساله روی می‌دهند. چون هر دو نوع کلانژیوکارسینوم داخل و خارج کبدی تا زمانی که به مرحله پیشرفته برسند بدون علامت هستند، پیش‌آگهی ضعیف است، و اغلب بیماران تومورهای غیرقابل جراحی دارند. عوامل خطر شامل کلانژییت اسکروزان اولیه، بیماری‌های فیبروپلی کیستیک درخت صفراوی، و عفونت با کلونورکسیس سیننسیس یا *Opisthorchis viverrin* می‌باشند. تمام عوامل خطر کلانژیوکارسینوم باعث کلاستاز مزمن و التهاب می‌گردند، که احتمالاً رخداد جهش‌های سوماتیک را در کلانژیوسیت‌ها پیش می‌برند. تغییرات ژنتیکی ثابت متعددی در این تومورها مورد توجه واقع شده‌اند، مثل جهش‌های فعال‌کننده در انکوژن‌های KRAS و BRAF و جهش‌های از دست دادن عملکرد در ژن سرکوبگر تومور TP53.

ریخت‌شناسی

کلانژیوکارسینوم‌ها به صورت آدنوکارسینوم‌های معمول متشکل از غدد خوب یا بدشکل گرفته، عموماً با یک استرومای فراوان فیبرو (دسموپلازی) که توجیه‌کننده سفتی و قوام سخت آن است، دیده می‌شود (شکل ۳۸-۱۵). پیگمان صفرا و انکلوژیون‌های هیالین در داخل سلول‌های تومورال دیده نمی‌شود. در حالی که موسین داخل سلولی ممکن است بارز باشد.

چون انسداد کامل یا ناقص مجاری صفراوی سریعاً منجر به یرقان می‌شود، تومورهای صفراوی خارج کبدی در زمان تشخیص کوچک هستند، در حالی که تومورهای داخل کبدی ممکن است فقط زمانی باعث ایجاد علائم شوند که قسمت زیادی از کبد توسط تومور جایگزین شده باشد. کلانژیوکارسینوم‌ها ممکن است به نواحی خارج کبدی مثل غدد لنفاوی ناحیه‌ای، ریه‌ها، استخوان‌ها و غدد آدرنال گسترش یابند. تهاجم به اعصاب اطراف صفراوی روش دیگر گسترش به شکم می‌باشد. کلانژیوکارسینوم در مقایسه با کارسینوم هپاتوسلولار تمایل بیشتری برای گسترش خارج کبدی دارد.



شکل ۳۷-۱۵. آدنوکارسینوم کیسه صفرا. کیسه صفرا باز شده یک تومور بزرگ اگزوفیتی دارد که تمام مجرا را پر کرده است.

ریخت‌شناسی

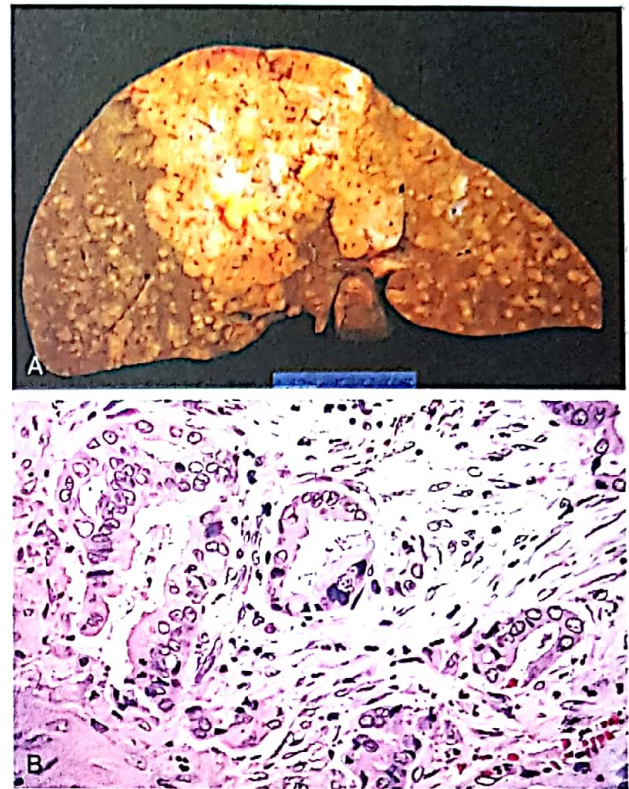
سرطانهای کیسه صفرا طرح رشدی ارتشاحی یا اگزوفیتی را بخود می‌گیرند. طرح ارتشاحی شایع‌تر است و معمولاً بصورت نواحی با حدود نامشخص از ضخیم شدن منتشر و سفتی دیواره کیسه صفرا دیده می‌شود که ممکن است چندین سانتی‌متر مربع را بپوشانند یا کل کیسه صفرا را درگیر کنند. این تومورها بسیار سفت و فیبروزه هستند. طرح اگزوفیتی بداخل مجرا به شکل توده گل کلمی و نامنظم رشد می‌کند ولی در همین زمان به دیواره زیرین تهاجم می‌یابد (شکل ۳۷-۱۵). بسیاری از موارد کارسینوم‌های کیسه صفرا، آدنوکارسینوم هستند که ممکن است پاپیلاری بوده یا دارای تمایز کم باشند. حدود ۵٪ از نوع کارسینوم‌های سلول سنگفرشی بوده یا دارای تمایز غددی - سنگفرشی هستند، و به ندرت تومورهای نورواندوکراین هم دیده می‌شوند. در زمانی که تومورهای کیسه صفرا کشف می‌شوند، اغلب به کبد تهاجم یافته‌اند یا به مجاری صفراوی یا لنف‌نودهای کبدی پورتال گسترش یافته‌اند.

ویژگی‌های بالینی

تشخیص قبل از جراحی کارسینوم کیسه صفرا استثناء است، و در کمتر از ۲۰٪ بیماران گزارش شده است. شروع علائم ناگهانی بوده، و تظاهرات بارز به طور معمول از کله‌لیتiaz غیرقابل افتراق می‌باشند: درد شکمی، زردی، بی‌اشتهایی، و تهوع و استفراغ. فرد خوش‌شانس مبتلا به انسداد زودرس و کله‌سیستیت حاد شده یا به خاطر سنگ‌های صفراوی علامتدار همراه تحت کوله‌سیستکتومی قرار می‌گیرد، پیش از آنکه تومور به سایر مناطق گسترش یابد.

ویژگی‌های بالینی

کلانژیوکارسینوم‌های داخل کبدی ممکن است به صورت یک توده کبدی و علایم غیراختصاصی مثل کاهش وزن، درد، بی‌اشتهایی و آسیت ظاهر کنند. علایم و نشانه‌های کلانژیوکارسینوم‌های خارج کبدی (یرقان، بی‌رنگ‌شدن مدفوع، تهوع و استفراغ و کاهش وزن) ناشی از انسداد صفراوی است. تغییرات همراه شایع، شامل میزان بالای آلکالن فسفاتاز و آمینوترانسفرازهای سرمی هستند. تنها درمان در دسترس، برداشتن تومور با جراحی است ولی در بسیاری موارد علاج‌بخش نیست. پیوند کبد کنترااندیکه است. متوسط زمان بقا ۶ تا ۱۸ ماه می‌باشد و این زمان با نوع جراحی انجام گرفته، چه خارج ساختن تهاجمی و چه جراحی جهت بهبود کیفیت زندگی، ارتباطی ندارد.



شکل ۳۸-۱۵. کلانژیوکارسینوم. A. نشویناسم حجیم در لوب راست و متاستازهای داخل کبدی پراکنده. B. سلول‌های تومور ساختمان‌های غددی تشکیل داده‌اند که با استرومای اسکروتیک متراکم احاطه شده‌اند.

مطالب فصل

پانکراتیت مزمن
نئوپلاسم‌های پانکراس
نئوپلاسم‌های کیستی
کارسینوم پانکراس

پانکراس نابجا
کیست‌های مادرزادی
پانکراتیت
پانکراتیت حاد

آنومالی‌های مادرزادی
آژنزی
پانکراس دوتایی
پانکراس حلقوی

نئوپلاسم‌ها. این موارد، با جزئیات در فصل ۱۹ بحث شده‌اند و در اینجا مورد بحث قرار نمی‌گیرند.

پانکراس برون‌ریز متشکل است از سلول‌های آسینی که آنزیم‌های گوارشی را تولید می‌کنند و مجاری بزرگ و کوچک که آنها را به دوازدهه منتقل می‌نمایند. سلول‌های آسینی آنزیم‌های گوارشی را اغلب به صورت پیش آنزیم‌های غیرفعال تولید کرده و آنها را در گرانول‌های زیموژن^(۱) ذخیره می‌کنند. به دنبال تحریک سلول‌های آسینی جهت ترشح آنزیم‌ها، گرانول‌ها به غشاء پلاسمایی رأسی متصل شده و محتویاتشان را به داخل مجرای مرکزی آسینی رها می‌کنند. این ترشحات از طریق مجاری به هم پیوسته به دوازدهه منتقل می‌شوند.

سلول‌های اپیتلیومی پوشاننده مجاری نیز اجزاء فعال در ترشح پانکراس می‌باشند: سلول‌های مکعبی که مجاری کوچکتر را مفروش می‌کنند، مایع غنی از بیکربنات ترشح کرده و سلول‌های استوانه‌ای که مجاری بزرگ‌تر را می‌پوشانند، موسین ترشح می‌نمایند. در سلول‌های پوششی مجاری پانکراسی بزرگتر، تنظیم‌کننده هدایت عرض غشایی فیروز سیستی^(۲) (CFTR) بروز می‌یابد. عملکرد غیرطبیعی این پروتئین غشایی، ویسکوزیته ترشحات پانکراس را تحت تأثیر قرار داده و

پانکراس اعمال درون‌ریز بسیار مهمی را انجام می‌دهد و قسمت برون‌ریز پانکراس منبع مهم آنزیم‌های بسیار قوی و ضروری جهت هضم غذا می‌باشد. اختلالات پانکراس می‌توانند موجب بیماری و مرگ و میر قابل توجهی گردند. متأسفانه علی‌رغم اهمیت فیزیولوژیک، موقعیت خلف صفاقی پانکراس و علایم و نشانه‌های مبهم آسیب و اختلال عملکرد آن باعث می‌شوند بسیاری از بیماری‌های پانکراس بدون آنکه تشخیص داده شوند، به مدت طولانی پیشرفت کنند. بنابراین شناسایی اختلالات پانکراس اغلب نیازمند شک قوی بالینی است.

پانکراس یک عضو خلف صفاقی است که به صورت افقی از قوس «C» دوازدهه تا ناف طحال گسترده شده است. هر چند که تقسیم‌بندی تشریحی کاملاً مشخصی در پانکراس وجود ندارد ولی رگ‌ها و لیگامان‌های اطراف، این عضو را به سر، تنه و دم تقسیم می‌کنند.

پانکراس نام خود را از واژه یونانی «pankreas» به معنی «تمام گوشتی» گرفته است و یک عضو پیچیده لوبولی با اجزاء برون‌ریز و درون‌ریز مجزا می‌باشد. قسمت درون‌ریز فقط ۱ تا ۲ درصد پانکراس را شامل می‌شود و حدود ۱ میلیون دسته سلولی دارد که جزایر لانگرهانس نامیده می‌شوند. این سلول‌ها انسولین، گلوکاگون و سوماتواستاتین ترشح می‌کنند. مهم‌ترین اختلالات قسمت درون‌ریز پانکراس عبارتند از دیابت شیرین و

1- zymogen granules

2- cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

دثودنال - (۲) یک فاکتور رونویسی homeodomain است که جهت تکامل طبیعی پانکراس ضروری می‌باشد. جهش ژن PDX1 واقع در ناحیه کروموزومی 13q12.1 با آژنزی پانکراس همراهی دارد.

پانکراس دوتایی^(۳)

پانکراس دوتایی شایع‌ترین آنومالی مادرزادی پانکراس است که از نظر بالینی قابل توجه می‌باشد. میزان بروز آن ۳ تا ۱۰ درصد در بررسی‌های اتوپسی است. این آنومالی به دلیل عدم الحاق سیستم مجرای پانکراس اولیه در دوران جنینی ایجاد می‌شود. در نتیجه مجرای اصلی پانکراس فقط قسمت کوچکی از سر غده را تخلیه می‌کند، ولی قسمت اصلی توده پانکراس (که از جوانه پانکراسی دورسال منشأ می‌گیرد) از طریق اسفنکتر مینور تخلیه می‌شود که دهانه‌ای تنگ دارد. در افراد دچار پانکراس دوتایی به دلیل نقص در تخلیه، فشار داخل مجرای در سراسر پانکراس افزایش یافته و این افراد مستعد پانکراتیت مزمن می‌شوند.

پانکراس حلقوی^(۴)

پانکراس حلقوی شکل نسبتاً نادری از الحاق پانکراس است که در آن حلقه‌ای از بافت پانکراس کاملاً محیط دوازدهه را احاطه می‌کند. این امر می‌تواند منجر به علایم و نشانه‌های انسداد دوازدهه از قبیل اتساع معده و استفراغ گردد.

پانکراس نابجا^(۵)

بافت پانکراس نابجا یا اکتوپیک در حدود ۲٪ افراد دیده می‌شود. محل‌های معمول معده، دوازدهه و سپس ژژنوم، دیورتیکول مکل و ایلئوم می‌باشند. این بقایای جنینی به طور معمول کوچک (چند میلی‌متر تا چند سانتی‌متر) بوده و در زیر مخاط قرار گرفته‌اند. آنها دارای آسینی‌های طبیعی پانکراس و بندرت جزایر پانکراسی می‌باشند. پانکراس نابجا اغلب بدون علامت بوده و به صورت تصادفی کشف می‌شود ولی می‌تواند به دلیل التهاب موضعی دردناک شود یا به ندرت منجر به خونریزی مخاطی گردد. تقریباً ۲٪ تومورهای نورواندوکراین پانکراسی از بافت

نقش اساسی در پاتوفیزیولوژی بیماری پانکراس در مبتلایان به فیبروز کیستی دارد (فصل ۶).

همان طور که خواهیم دید، خودهضمی پانکراس (مثلاً در پانکراتیت) می‌تواند یک فاجعه باشد. چندین سازوکار "حفاظت‌کننده"^(۱) در کم کردن خطر این واقعه دخیلند:

- اکثر آنزیم‌های پانکراس به صورت پیش‌آنزیم‌های غیرفعال تولید می‌شوند و همان طور که قبلاً ذکر شد در گرانول‌های زیموژن متصل به غشا محفوظ می‌مانند.
- فعال شدن پیش‌آنزیم‌ها نیازمند تبدیل تریپسینوژن به تریپسین توسط انتروپتیداز (انتروکیناز) دوازدهه می‌باشد.
- سلول‌های آسینی و مجرای، مهارکننده‌های تریپسین (مثل SPINK1 که مهارکننده تریپسین ترشحی پانکراسی نیز نامیده می‌شود) ترشح می‌کنند.
- تریپسین خود را می‌شکند و غیرفعال می‌کند. این مکانیسم پس‌خوراند منفی به طور طبیعی سطوح موضعی تریپسین فعال را محدود می‌سازد.
- سلول‌های آسینی به شدت به عملکرد آنزیم‌های فعال شده مثل تریپسین، کیموتریپسین و فسفولیپاز A₂ مقاومت دارند.
- بیماری‌های پانکراس برون ریز عبارتند از فیبروز کیستی، آنومالی‌های مادرزادی، پانکراتیت حاد و مزمن و نئوپلاسم‌ها. فیبروز کیستی به صورت مفصل در فصل ۶ توضیح داده شده است و سایر روندهای پاتولوژیک در این فصل مورد بحث قرار می‌گیرند.

آنومالی‌های مادرزادی

تکامل پانکراس فرآیندی پیچیده است که شامل الحاق قسمت اولیه دورسال (پشتی) و وینترال (شکمی) می‌باشد. انحرافات جزئی در این فرآیند اغلب منجر به تفاوت‌های مادرزادی در آناتومی پانکراس می‌گردد. گرچه بیشتر این موارد به خودی خود مسبب بیماری نمی‌گردند، لیکن تفاوت‌های موجود (مخصوصاً در آناتومی مجاری) می‌توانند باعث دردسر جراحان و اندوسکوپست‌ها شوند. به عنوان مثال، ناتوانی در شناسایی آناتومی نوع غیرمعمول آن می‌تواند منجر به قطع سهوی مجرای پانکراس در طی جراحی و ایجاد پانکراتیت گردد.

آژنزی

در موارد بسیار نادر، فقدان کامل پانکراس وجود دارد. این حالت معمولاً (ولی نه همیشه) همراه با مالفورماسیون‌های شدید دیگری است که با حیات منافات دارند. هومئوباکس پانکراتیک

1- fail-safe

2- pancreatic duodenal homeobox 1

3- pancreas divisum

4- annular pancreas

5- ectopic pancreas

جدول ۱-۱۶. عوامل مسبب پانکراتیت حاد

پانکراس نابجا ایجاد می شوند (فصل ۱۹).

متابولیک
الکلیسم*
هیپرلیپوپروتئینمی
هیپرکلسمی
داروها (مثل آزاتیوپرین)
ژنتیک
جهش در ژن های تریپسینوژن کاتیونی (PRSSI) و مهارکننده تریپسین (SPINK1)
مکانیکی
سنگ های صفراوی*
تروما
آسیب ایاتروژنیک
آسیب ناشی از عمل جراحی
روش های اندوسکوپی همراه با تزریق ماده رنگی
عروقی
شوک
آتروآمبولی
پلی آرتريت ندوزا
عفونی
اوريون
کوکساکي و وروس
* شایع ترین علل در ایالات متحده

کیست های مادرزادی

کیست های مادرزادی احتمالا ناشی از تکامل غیرطبیعی مجاری پانکراس هستند. در بیماری پلی کیستیک، کلیه ها، کبد، و پانکراس همگی ممکن است حاوی کیست باشند (فصل ۱۳ را ببینید). کیست های مادرزادی معمولاً تک حفره ای بوده و اندازه آنها از میکروسکوپی تا ۵ سانتی متر متغیر است. آنها توسط اپیتلیوم یکنواخت مکعبی یا مسطح پوشیده شده و در یک کپسول فیبروزی نازک محصور شده اند. این کیست های خوش خیم محتوی مایع سرور شفاف هستند که نکته ای مهم در افتراق آنها از نئوپلاسم های کیستی پانکراس محسوب می شود زیرا نئوپلاسم های کیستی پانکراس اغلب موسینی می باشند (مطالب زیر را ببینید).

پانکراتیت

شدت اختلالات التهابی پانکراس از بیماری خفیف و خودبخود محدود شونده تا فرآیندی مخرب و کشنده متغیر است. در نتیجه نقایص حاصل ممکن است خفیف و گذرا بوده یا شدید و دائمی باشند. در پانکراتیت حاد، در صورت حذف عامل زمینه ای التهاب، عملکرد می تواند به وضعیت طبیعی باز گردد. برعکس، پانکراتیت مزمن به معنی تخریب غیرقابل برگشت پارانشیم برون ریز پانکراس می باشد.

پانکراتیت حاد

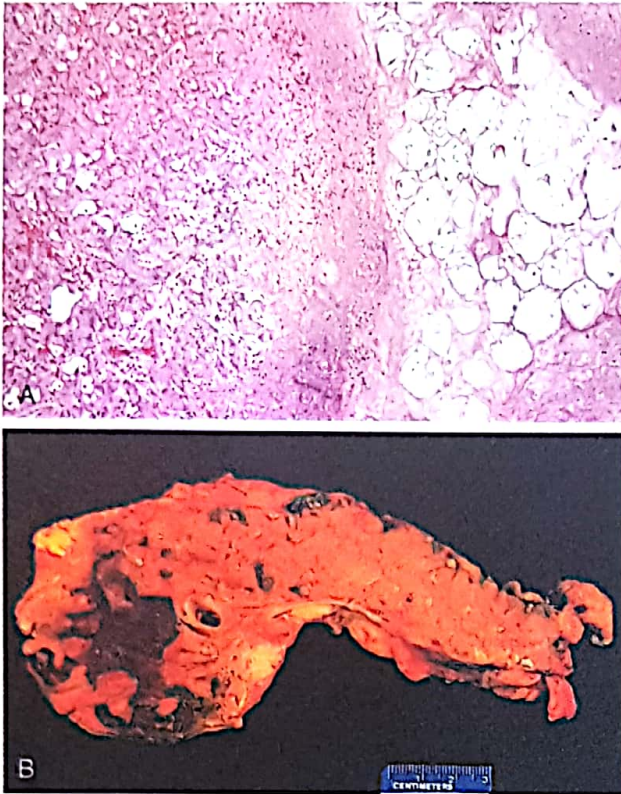
پانکراتیت حاد یک اختلال التهابی برگشت پذیر است که شدت آن از ادم و نکروز چربی موضعی تا نکروز خونریزی دهنده گسترده پارانشیم متغیر است. پانکراتیت حاد نسبتاً شایع بوده و بروز سالانه آن در کشورهای غربی ۱۰ تا ۲۰ مورد در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر می باشد. حدود ۸۰٪ موارد با بیماری مجاری صفراوی یا الکلیسم مرتبط می باشند (جدول ۱-۱۶). حدود ۵٪ بیماران مبتلا به سنگ صفراوی، دچار پانکراتیت حاد شده و سنگ صفراوی در ۳۵ تا ۶۰ درصد موارد مؤثر است.

مصرف زیاد الکل به عنوان علت پانکراتیت حاد از ۶۵٪ موارد در ایالات متحده تا ۵٪ یا کمتر در انگلستان متغیر است. سایر علل پانکراتیت حاد عبارتند از:

- انسداد مجاری پانکراسی به وسیله عاملی غیر از سنگ صفراوی (به دلیل نئوپلاسم های پری آمپولر، مانند سرطان

پانکراس، پانکراس دوتایی، «لجن» صفراوی و انگل ها - به ویژه آسکاریس لومبریکوئیدس و کلونورکیس سیننسیس).

- داروها شامل ضد تشنج ها، عوامل شیمی درمانی سرطان، دیورتیک های تیازیدی، استروژن ها، و بیش از ۸۵ نوع داروی دیگر که در بالین مورد استفاده قرار می گیرند.
- عفونت ها با ویروس اوریون یا کوکساکي ویروس.
- اختلالات متابولیک از قبیل هیپرتری گلیسریدمی، پرکاری پاراتیروئید و سایر شرایطی که منجر به هیپرکلسمی می گردند.
- ایسکمی به دلیل ترومبوز عروقی، آمبولی، واسکولیت یا شوک.
- ضربات شامل انواع غیرنافذ و موارد ایاتروژنیک در طی جراحی یا اندوسکوپی.
- جهش های ارثی در ژن های کدکننده آنزیم های پانکراس یا مهارکننده هایشان (مثل SPINK1). به عنوان مثال،



شکل ۱-۱۶. پانکراتیت حاد. (A) بررسی میکروسکوپی منطقه‌ای از نکروز چربی (سمت راست) و نکروز موضعی پارانشیم پانکراس (مرکز تصویر) را نشان می‌دهد. (B) پانکراس به صورت طولی برش داده شده است. منطقه تیره خونریزی در جسم پانکراس و منطقه رنگ‌پریده نکروز چربی در چربی اطراف پانکراس دیده می‌شود (بالا و چپ).

است که قطرات چربی (مشتق از هضم آنزیمی بافت چربی) در آن دیده می‌شود. در شدیدترین شکل بیماری، پانکراتیت خونریزی‌دهنده، نکروز وسیع پارانشیم و خونریزی منتشر درون جسم غده وجود دارد.

پاتوژنز

تغییرات بافت‌شناختی که در جریان پانکراتیت حاد دیده می‌شود، قویاً مطرح‌کننده خوددهضمی بافت پانکراس به وسیله آنزیم‌های پانکراسی است که به صورت نامتناسب فعال شده‌اند. به یاد دارید که اشکال زیموژنی آنزیم‌های پانکراس باید به صورت آنزیمی، شکسته شده و فعال گردند. در مرکز این فرآیند ترپسین قرار دارد و بنابراین فعال‌شدن ترپسین، واقعه بحرانی شروع‌کننده پانکراتیت حاد می‌باشد. اگر ترپسین به صورت نامناسبی از شکل پیش‌آنزیمی ترپسینوژن تولید شود، می‌تواند هم

پانکراتیت ارثی یک بیماری اتوزومی غالب با نفوذ ۸۰٪ است که با حملات مکرر پانکراتیت شدید مشخص می‌شود و اغلب در دوران کودکی شروع می‌گردد. این بیماری به دلیل جهش در ژن PRSS1 رخ می‌دهد که ترپسینوژن - پیش آنزیم ترپسین پانکراسی - را کد می‌کند. جهش‌های بیماری‌زا باعث تغییر جایگاهی می‌شوند که ترپسین در آنجا خود را شکسته و غیرفعال می‌کند. به این ترتیب یکی از مکانیسم‌های مهم پس‌خوراند منفی از بین می‌رود. این نقص نه تنها باعث فعالیت بیش از حد ترپسین می‌شود بلکه منجر به فعالیت بیش از اندازه بسیاری از آنزیم‌های گوارشی دیگری می‌گردد که جهت فعالیت به تجزیه توسط ترپسین نیازمندند. در نتیجه این فعالیت پروتئازی عنان گسیخته، پانکراس در معرض خوددهضمی و آسیب قرار می‌گیرد.

لازم به ذکر است که در ۱۰ تا ۲۰ درصد بیماران مبتلا به پانکراتیت حاد هیچ علتی شناسایی نمی‌گردد (پانکراتیت ایدیوپاتیک)، البته شواهد اخیر بیانگر وجود مبنای ژنتیکی در بسیاری از آنها می‌باشد.

ریخت‌شناسی

تغییرات اصلی در پانکراتیت حاد عبارتند از: (۱) نشت عروق ریز که منجر به ادم می‌گردد، (۲) نکروز چربی توسط لیپاز، (۳) یک واکنش التهابی حاد، (۴) تخریب پروتئولیتیک پارانشیم پانکراس و (۵) تخریب عروق خونی و در نتیجه خونریزی بینابینی.

تغییرات بافت‌شناختی در موارد ملایم‌تر عبارتند از ادم بینابینی و مناطقی از نکروز چربی در پانکراس و چربی دور آن (شکل ۱۶-۱A). نکروز چربی ناشی از تخریب آنزیمی سلول‌های چربی می‌باشد. اسیدهای چرب آزاد شده به کلسیم متصل شده و ایجاد نمک‌های نامحلول می‌کنند که در همان جا رسوب می‌نمایند.

در موارد شدیدتر مثل پانکراتیت نکروز دهنده حاد، نکروز بافت پانکراس، آسینی‌ها و مجاری و نیز جزایر لانگرهانس را درگیر می‌کند. آسیب عروقی منجر به خونریزی به داخل پارانشیم پانکراس می‌گردد. از نظر ماکروسکوپی، مناطق خونریزی قرمز - سیاه که در بین آنها کانون‌هایی از نکروز چربی به رنگ زرد تا سفید گچی وجود دارد، دیده می‌شود (شکل ۱۶-۱B). ممکن است نکروز چربی، در چربی خارج پانکراس مثل امتوم و مزوی روده و حتی بیرون حفره شکم (مثل چربی زیرجلد) رخ دهد. در اکثر بیماران، صفاق حاوی مایع سروزی به رنگ قهوه‌ای کدر

اسفنگتر ادی (عضله‌ای که تون آمپول واتر را تنظیم می‌کند) را موقتاً افزایش می‌دهد. همچنین الکل اثرات سمی مستقیم روی سلول‌های آسینی دارد که شامل القاء استرس اکسیداتیو در سلول‌های آسینی بوده و سبب آسیب غشاء می‌گردد (به مطلب بعدی توجه کنید). در نهایت مصرف مزمن الکل باعث ترشح مایع پانکراسی غنی از پروتئین شده و منجر به رسوب توپی‌های پروتئینی غلیظ و انسداد مجاری کوچک پانکراس می‌گردد.

ویژگی‌های بالینی

تظاهر اصلی پانکراتیت حاد، درد شکم می‌باشد که شدت آن از خفیف و آزاردهنده تا شدید و ناتوان‌کننده متغیر است. پانکراتیت حاد عمدتاً با افزایش سطح سرمی آمیلاز و لیپاز و رد سایر دلایل درد شکم، تشخیص داده می‌شود. در ۸۰٪ موارد، پانکراتیت حاد خفیف و خودمحدود شونده است و ۲۰٪ باقی مانده سبب بیماری شدید می‌شوند.

پانکراتیت حاد تمام عیار، یک اورژانس پزشکی بسیار با اهمیت است. این بیماران معمولاً شروع ناگهانی علائم «شکم حاد» را تجربه می‌کنند که با درد و گاردینگ شکم و فقدان صداهای روده‌ای همراه است. این درد مشخصاً ثابت و شدید بوده و اغلب به قسمت بالای پشت، تیر می‌کشد و باید آن را از سایر علل درد شکمی از قبیل زخم پپتیک پاره شده، کولیک صفراوی، کوله‌سیستیت حاد پاره شده و انسداد عروق مزانتریک همراه با انفارکتوس روده، افتراق داد.

تظاهرات پانکراتیت حاد شدید به دلیل رهاشدن سیستمیک آنزیم‌های گوارشی و فعال‌شدن انفجاری پاسخ التهابی می‌باشد. ممکن است در بررسی بالینی اولیه لکوسیتوز، انعقاد داخل عروقی منتشر (فصل ۱۱)، سندرم زجر تنفسی حاد (به دلیل آسیب مویرگ‌های آلوئولی) (فصل ۱۲) و نکروز منتشر چربی مشاهده شود. کلاپس عروقی محیطی (شوگ) ممکن است به سرعت به دنبال افزایش نفوذپذیری عروق ریز و هیپوولمی ناشی از آن، همراه با اندوتوکسمی (به دلیل از بین‌رفتن سدهای بین فلور دستگاه گوارش و جریان خون) و نارسایی کلیه ناشی از نکروز توبولی حاد (فصل ۱۳) رخ دهد.

یافته‌های آزمایشگاهی شامل افزایش قابل توجه سطح سرمی آمیلاز در طی ۲۴ ساعت اول و سپس (در طی ۷۲ تا ۹۶ ساعت) افزایش سطح لیپاز می‌باشد. به دلیل رسوب کلسیم در نواحی نکروز چربی، ممکن است هیپوکلسمی رخ دهد. تداوم

خود و هم سایر پیش‌آنزیم‌ها (مانند فسفولیپاز و الاستاز) را فعال نماید که همه در فرآیند خودهضمی مشارکت دارند. همچنین تریپسین باعث تبدیل پره‌کالیکرئین به شکل فعال آن و در نتیجه فعال‌شدن سیستم کینین می‌گردد و با فعال‌کردن فاکتور XII (فاکتور هاگمن)، سیستم‌های انعقادی و کمپلمان را به راه می‌اندازد (فصل ۲). سه مسیر جهت فعال‌شدن اولیه آنزیم‌ها وجود دارند که می‌توانند در نهایت منجر به پانکراتیت حاد گردند (شکل ۲-۱۶).

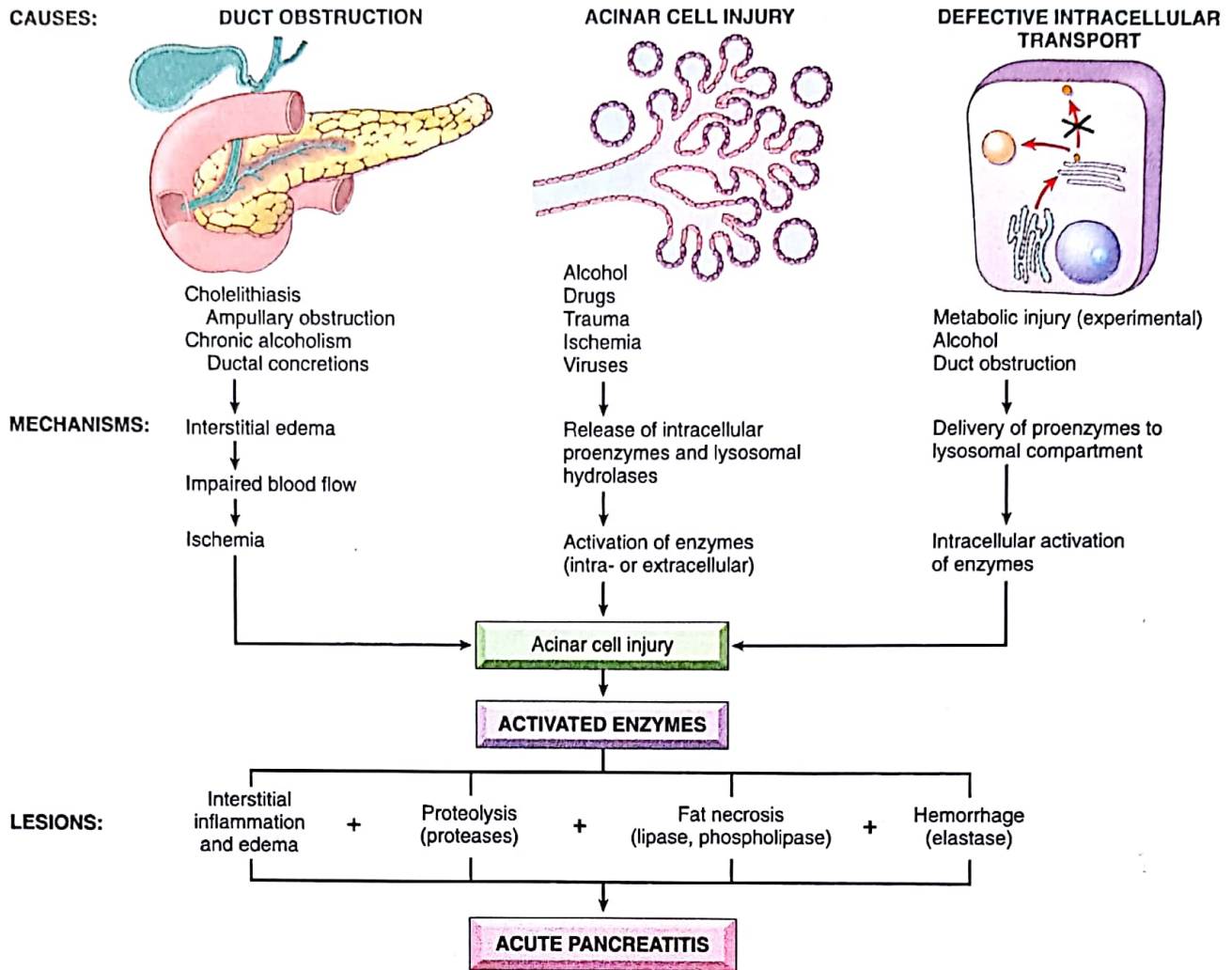
● **انسداد مجرای پانکراس.** انسداد مجرا توسط سنگ یا لجن صفراوی^(۱) یا تحت فشار قرارگرفتن مجاری از بیرون توسط یک توده، جریان ترشحات در مجاری را متوقف کرده، فشار داخل مجاری را افزایش داده و امکان تجمع مایع بینابینی غنی از آنزیم را فراهم می‌کند. از آنجا که لیپاز به شکل فعال ترشح می‌شود، ممکن است نکروز چربی موضعی رخ دهد. بافت‌های آسیب دیده، میو فیبروبلاست‌های دور آسینی و لکوسیت‌ها، سایتوکاین‌های پیش‌التهابی تولید کرده که منجر به التهاب موضعی و ادم بینابینی ناشی از نشت عروق ریز می‌گردند. ادم ایجاد شده باعث اختلال بیشتر جریان خون موضعی شده و موجب نارسایی عروقی و آسیب ایسکمیک سلول‌های آسینی می‌گردد.

● **آسیب اولیه سلول آسینی.** این سازوکار بیماریزا در پانکراتیت حادی که به دنبال ایسکمی، عفونت‌های ویروسی (مثل اوریون)، داروها و ترومای مستقیم به پانکراس ایجاد می‌شود، نقش دارد.

● **انتقال داخل سلولی ناقص پیش‌آنزیم‌ها درون سلول‌های آسینی.** در سلول‌های آسینی طبیعی، آنزیم‌های گوارشی که درون گرانول‌های زیموژن قرار می‌گیرند (و در نهایت به خارج سلول ترشح می‌شوند) و آنزیم‌های هیدرولیز کننده که در لیزوزوم‌ها جای می‌گیرند بعد از سنتز در رتیکولوم اندوپلاسمی، از مسیرهای جداگانه‌ای منتقل می‌شوند. با این وجود حداقل در بعضی مدل‌های حیوانی آسیب متابولیک، پیش‌آنزیم‌های پانکراسی و هیدرولازهای لیزوزومی به همراه یکدیگر بسته‌بندی می‌گردند. این امر منجر به فعال‌شدن پیش‌آنزیم‌ها، پاره‌شدن لیزوزوم‌ها (در نتیجه عملکرد فسفولیپازها) و رهاشدن موضعی آنزیم‌های فعال می‌گردد. نقش این سازوکار در پانکراتیت حاد انسان، ناشناخته است.

مصرف الکل با چندین سازوکار ممکن است سبب پانکراتیت شود. الکل ترشح برون‌ریز پانکراس و انقباض

1- biliary sludge



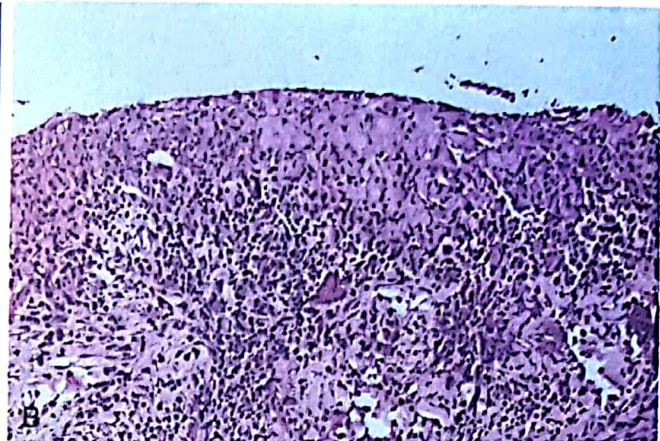
شکل ۲-۱۶. پاتوژنز پیشنهادی پانکراتیت حاد.

کیست‌های کاذب پانکراس

کیست کاذب پانکراس عارضه شایع پانکراتیت حاد (و به ویژه پانکراتیت الکلی) است. مناطق میعانی شده بافت نکروزه پانکراس توسط بافت فیبروز احاطه شده و فضای کیستیکی ایجاد می‌شود که فاقد پوشش اپیتلیومی می‌باشد (به همین دلیل "کاذب" نامیده می‌شود). محتویات کیست غنی از آنزیم‌های پانکراسی بوده و بررسی آزمایشگاهی آسپیره کیست ممکن است تشخیصی باشد. کیست‌های کاذب مسؤول تقریباً ۷۵٪ تمام کیست‌های پانکراس هستند. گرچه بسیاری از کیست‌های کاذب به صورت خودبخود بهبود می‌یابند ولی ممکن است به طور ثانویه عفونی گردند. کیست‌های کاذب بزرگتر ممکن است باعث فشار بر ساختمان‌های اطراف شده یا حتی به داخل آنها پاره شوند.

هیپوکلسمی نشانه پیش‌آگهی بد است. می‌توان با کمک توموگرافی کامپیوتری (CT) یا تصویربرداری با رزونانس مغناطیسی (MRI)، پانکراس ملتهب و بزرگ را دید.

مسئله اصلی در درمان پانکراتیت حاد شامل درمان حمایتی (مثل حفظ فشارخون و تسکین درد) و «استراحت دادن» به پانکراس از طریق محدودیت مطلق مصرف غذا و مایعات می‌باشد. در ۴۰ تا ۶۰ درصد موارد پانکراتیت نکروزدهنده حاد، بقایای نکروتیک، معمولاً به وسیلهٔ ارگانیسم‌های گرم منفی دستگاه گوارش عفونی شده و این امر سیر بیماری را دچار عارضه می‌کند. گرچه بیشتر مبتلایان به پانکراتیت حاد بهبود می‌یابند. ولی حدود ۵٪ بیماران به دلیل شوک در طی هفته اول بیماری، فوت می‌کنند. سندرم زجر تنفسی حاد و نارسایی حاد کلیه، عوارض شومی هستند. در بیمارانی که زنده می‌مانند، "آپسه‌ها" یا کیست‌های کاذب پانکراسی استریل یا عفونی ممکن است ایجاد شوند.



شکل ۳-۱۶. کیست کاذب پانکراس. (A) در سطح برش کیستی با حدود نامشخص با دیواره نکروز یافته قهوه‌ای دیده می‌شود. (B) از نظر بافت‌شناختی، کیست فاقد پوشش اپیتلیومی واقعی است و در عوض با فیبرین و بافت گرانولاسیون پوشیده شده و تغییرات معمول التهاب مزمن را نشان می‌دهد.

- انسداد طولانی مدت مجرای پانکراس (مثلاً به دلیل کیست کاذب، سنگ، نئوپلاسم یا پانکراس دوتایی).
- پانکراتیت گرمسیری^(۱)، اختلالی ناشناخته و ناهمگون در آفریقا و آسیا که گروهی از آنها مبنای ژنتیکی دارند.
- پانکراتیت ارثی به دلیل جهش‌هایی در ژن تریپسینوژن (PRRS1) (جدول ۱-۱۶ را ببینید)، یا در ژن SPINK1 که مهارکننده تریپسین را کد می‌کند.
- پانکراتیت مزمن همراه با جهش‌های *CFTR*. همان طور که به صورت مفصل در فصل ۶ بحث شد، فیبروز کیستی به دلیل جهش در ژن *CFTR* ایجاد می‌گردد. پروتئین *CFTR* در اپیتلیوم مجاری پانکراس نیز بروز می‌کند و جهش‌های *CFTR* منجر به کاهش ترشح بیکربنات شده و در نتیجه ویسکوزیته ترشحات افزایش می‌ابد و بنابراین به هم چسبیدن پروتئین‌ها تسهیل می‌گردد.

در حدود ۴۰٪ مبتلایان به پانکراتیت مزمن هیچ عامل مستعدکننده‌ای شناسایی نمی‌گردد. البته همانند پانکراتیت حاد، تعداد روزافزونی از این موارد "ایدیوپاتیک" با جهش‌های ارثی ژن‌های مهم در عملکرد طبیعی برون‌ریز پانکراس همراهی دارند. به عنوان مثال آزمایشات ژنتیکی نشان داده‌اند که ۲۵ تا ۳۰ درصد از بیماران مبتلا به پانکراتیت "ایدیوپاتیک" دچار جهش‌های رده زایا در ژن *CFTR* هستند که با جهش‌هایی که منجر به فیبروز کیستی چندسیستمی کلاسیک می‌شوند، تفاوت دادند (فصل ۶).

ریخت‌شناسی

کیست‌های کاذب اغلب منفردند و معمولاً به سطح غده متصل شده و بافت دور پانکراس مثل فضای چادرینه‌ای کوچک یا خلف صفاق در حد فاصل معده و کولون عرضی یا کبد را درگیر می‌کنند (شکل ۳A-۱۶). اندازه آنها از ۲ تا ۳۰ سانتی‌متر متغیر است. از آنجا که کیست‌های کاذب به دلیل دیواره‌دار شدن مناطق نکروز چربی هموراژیک ایجاد می‌شوند، به صورت نمادین حاوی بقایای نکروتیکی هستند که به وسیله دیواره فیبروزی از بافت گرانولاسیون و فاقد پوشش اپیتلیومی احاطه شده‌اند (شکل ۳B-۱۶).

پانکراتیت مزمن

پانکراتیت مزمن با التهاب طولانی‌مدت، فیبروز و تخریب قسمت برون‌ریز پانکراس مشخص می‌شود. در مراحل انتهایی آن، قسمت درون‌ریز پانکراس نیز از دست می‌رود. هر چند که پانکراتیت مزمن می‌تواند به دلیل حملات مکرر پانکراتیت حاد باشد، تفاوت اصلی بین پانکراتیت حاد و مزمن، اختلال غیرقابل برگشت عملکرد پانکراس در جریان پانکراتیت مزمن می‌باشد. تعیین میزان شیوع پانکراتیت مزمن دشوار است، ولی احتمالاً ۰/۰۴٪ تا ۵٪ جمعیت ایالات متحده را مبتلا می‌کند. در حال حاضر شایع‌ترین علت پانکراتیت مزمن، سوء مصرف طولانی‌مدت الکل است و مردان میانسال اکثریت این گروه را تشکیل می‌دهند. علل نادرتر پانکراتیت مزمن عبارتند از:

دست‌رفتن سلول‌های آسینی و در نهایت فیبروز پارانشیم کردند.

● استرس اکسیداتیو. استرس اکسیداتیو ناشی از الکل، ممکن است رادیکال‌های آزاد را در سلول‌های آسینی تولید کرده و باعث آسیب غشاء (فصل ۱)، و سپس بروز کموکاین‌هایی مثل اینترلوکین - ۸ (IL-8) شود که سلول‌های التهابی تک‌هسته‌ای را به محل فرا می‌خوانند. استرس اکسیداتیو، الحاق لیزوزوم‌ها و گرانول‌های زیموژن را نیز تسهیل می‌کند که این امر منجر به نکروز سلول‌های آسینی، التهاب و فیبروز می‌گردد.

برخلاف پانکراتیت حاد، در پانکراتیت مزمن انواعی از سیتوکاین‌های پروفیبروزنیک مثل فاکتور رشد تغییر شکل دهنده - β (TGF- β)، فاکتور رشد بافت همبند و فاکتور رشد مشتق از پلاکت ترشح می‌شوند. این سیتوکاین‌ها فعالیت و تکثیر میو فیبروبلاست‌های اطراف آسینی ("سلول‌های ستاره‌ای پانکراس") را تحریک می‌کنند که باعث رسوب کلاژن شده و در پاتوژنز فیبروز نقش اساسی دارند.

ویژگی‌های بالینی

پانکراتیت مزمن به شکل‌های متفاوتی تظاهر می‌کند. ممکن است با حملات مکرر زردی یا سوء هاضمه مبهم یا درد شکمی و پستی مداوم یا راجعه تظاهر نماید. البته ممکن است تا زمان نارسایی پانکراس و ایجاد دیابت شیرین (به دلیل تخریب جزایر) کاملاً خاموش و بدون علامت باشد. این حملات با سوء مصرف الکل، پرخوری (افزایش نیاز به ترشحات پانکراس) یا مصرف اپیوئیدها یا سایر داروها که منجر به افزایش تون عضلانی اسفنکتر ادی می‌گردند، تسریع می‌گردند.

تشخیص پانکراتیت مزمن نیازمند شک بالینی قوی می‌باشد. در طی حمله درد شکمی ممکن است تب خفیف و افزایش مختصر آمیلاز سرم رخ دهد. ولی در مراحل انتهایی بیماری، ممکن است تخریب آسینی‌ها چنان شدید باشد که افزایش آنزیم مشاهده نشود. در صورتی که انسداد به دلیل سنگ صفراوی ایجاد شده باشد، ممکن است زردی یا افزایش سطح سرمی آلکالین فسفاتاز وجود داشته باشد. مشاهده کلسیفیکاسیون درون پانکراس در CT یا سونوگرافی، یک یافته بسیار مفید است. کاهش وزن و ادم ناشی از هیپوآلبومینمی (به دلیل سوء جذب ناشی از نارسایی بخش برون ریز پانکراس) نیز

ریخت‌شناسی

پانکراتیت مزمن با فیبروز پارانشیم، کاهش تعداد و اندازه آسینی‌ها و اتساع متغیر مجاری پانکراسی مشخص می‌گردد. جزایر لانگرهانس، نسبتاً دست‌نخورده باقی می‌مانند (شکل ۴A-۱۶). فقدان آسینی‌ها یک نمای ثابت است و معمولاً با ارتشاح التهابی مزمن اطراف لوبول‌ها و مجاری باقی‌مانده همراه می‌باشد. اپیتلیوم مجاری ممکن است آتروفیک یا هیپرپلاستیک یا دارای متاپلازی سنگفرشی باشد. رسوبات متراکم در مجاری نیز ممکن است مشاهده شوند (شکل ۴B-۱۶). جزایر لانگرهانس باقی‌مانده، درون بافت اسکروتیک، مدفون شده و ممکن است به هم متصل شده و بزرگ به نظر برسند. در نهایت آنها هم محو می‌شوند. در ظاهر، غده، سفت و گاهی دارای مجاری به شدت متسع و رسوبات کلسیمی قابل مشاهده می‌باشد.

پانکراتیت خودایمنی (AIP) نوعی مجزا از پانکراتیت مزمن است که با یکی از دو الگوی ریخت‌شناسی زیر مشخص می‌شود. ۱) ارتشاح شدید سلول‌های لنفوپلاسماسیتی در پانکراس که بسیاری از آنها برای IgG4 مثبت هستند همراه با فیبروز "گردبادی"^(۱) و ونولیت (پانکراتیت لنفوپلاسماسیتی اسکروزان) یا ۲) یک ارتشاح مختلط متشکل از نوتروفیل‌ها، لنفوسیت‌ها و پلاسماسل‌ها با مرکزیت مجاری که اغلب اپی‌تلیوم مجاری را محو می‌کنند (پانکراتیت ایدیوپاتیک مجرا محور)^(۲). پانکراتیت خودایمنی مرتبط با IgG4 یک بیماری چندسیستمی است که ممکن است یکی از تظاهرات اختلالات فیبروزدهنده مرتبط با IgG4 باشد (فصل ۴). تشخیص پانکراتیت خودایمنی در هر دو شکل آن اهمیت دارد زیرا می‌تواند سرطان پانکراس را تقلید کند و نیز به درمان با استروئید پاسخ می‌دهد.

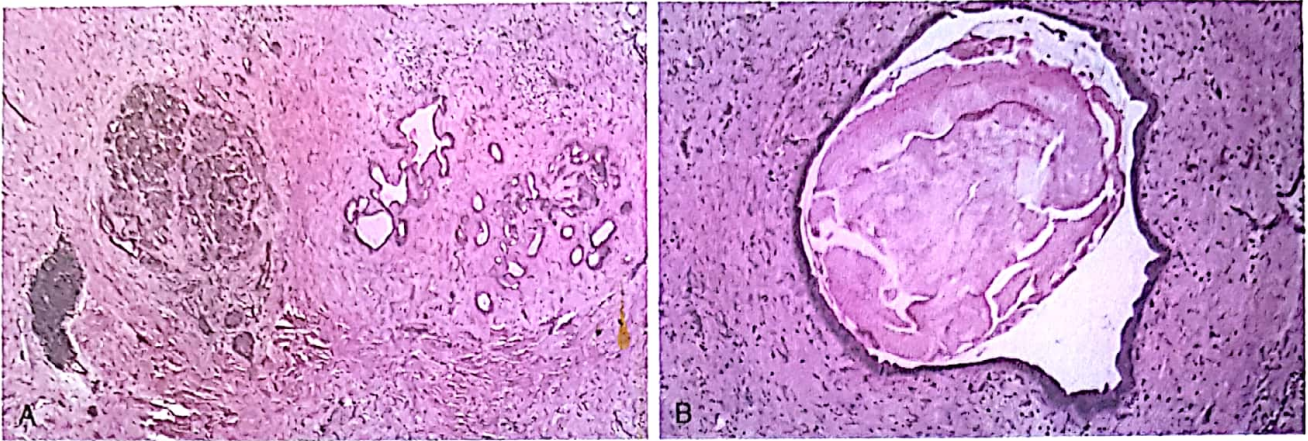
پاتوژنز

هر چند که پاتوژنز پانکراتیت مزمن به خوبی مشخص نشده، ولی چند فرضیه مطرح شده است:

- انسداد مجاری توسط رسوبات. بسیاری از عوامل دخیل در پانکراتیت مزمن (مثل الکل)، منجر به افزایش غلظت پروتئینی ترشحات پانکراس و ایجاد تپیی‌های پروتئینی داخل مجاری می‌گردند.
- توکسیک - متابولیک. توکسین‌هایی مثل الکل و متابولیت‌هایش، می‌توانند اثر توکسیک مستقیم روی سلول‌های آسینی داشته، منجر به تجمع چربی، از

1- swirling

2- idiopathic duct center pancreatitis



شکل ۴-۱۶. پانکراتیت مزمن. (A) فیروز و آتروفی گسترده فقط جزایر (چپ) و مجاری (راست) را باقی گذارده است. همچنین کمی بافت آسینی و سلول‌های التهابی مزمن نیز دیده می‌شوند. (B) بزرگنمایی بیشتر مجاری متسع و ترشحات انوزینوفیلک تغلیظ شده را در بیمار مبتلا به پانکراتیت مزمن الکلی نشان می‌دهد.

مجاری و سوء مصرف طولانی مدت الکل می‌باشد. از جمله دلایل دیگر پانکراتیت، فعال شدن نامتناسب آنزیم‌های گوارشی پانکراس (به دلیل جهش در ژن‌های کدکننده مهارکننده‌های تریپسینوژن یا تریپسین) و آسیب اولیه آسینی (به دلیل سموم، عفونت‌ها، ایسکمی یا تروما) می‌باشد.

نئوپلاسم‌های پانکراس

نئوپلاسم‌های بخش برون ریز پانکراس ممکن است کیستی یا توپر باشند. بعضی از آنها خوش خیم هستند ولی سایرین از جمله کشنده‌ترین بدخیمی‌ها می‌باشند.

نئوپلاسم‌های کیستی

تنها ۵ تا ۱۵ درصد تمام کیست‌های پانکراس، نئوپلاستیک هستند که کمتر از ۵٪ تمام نئوپلاسم‌های پانکراس را تشکیل می‌دهند. تعدادی از آنها کاملاً خوش خیم هستند (مثل سیست آدنوم سروزی)، سایرین مثل نئوپلاسم‌های کیستی موسینی می‌توانند خوش خیم یا بدخیم باشند.

سیست آدنوم‌های سروزی

سیست آدنوم‌های سروزی حدود ۲۵٪ تمام نئوپلاسم‌های کیستی پانکراس را تشکیل می‌دهند. آنها از سلول‌های مکعبی غنی از گلیکوژن تشکیل شده‌اند که کیست‌های کوچکی را احاطه می‌کنند. این کیست‌ها محتوی مایع شفاف و کاهی رنگی می‌باشند (شکل ۵-۱۶). تومورها معمولاً در دهه هفتم زندگی با

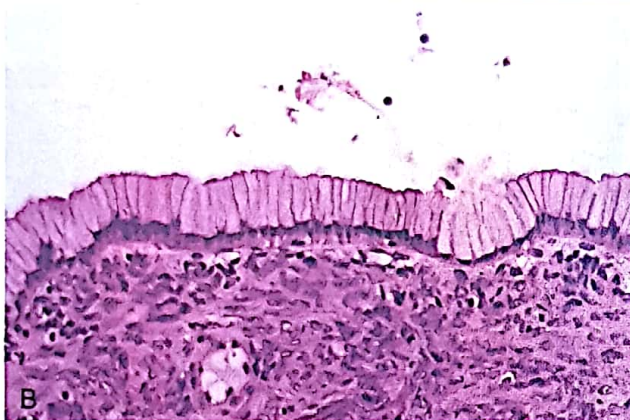
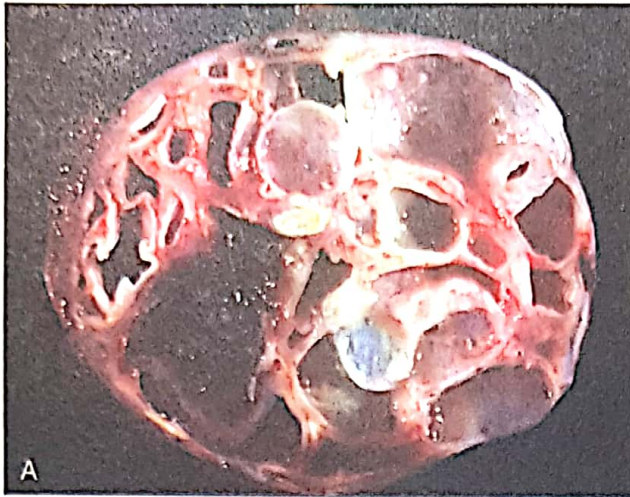
می‌توانند ما را متوجه این بیماری نمایند.

هر چند که پانکراتیت مزمن به صورت حاد باعث مرگ افراد نمی‌شود ولی چشم‌انداز طولانی مدت مبتلایان ضعیف بوده و میزان مرگ و میر در طی ۲۰ تا ۲۵ سال ۵۰٪ می‌باشد. ممکن است نارسایی شدید بخش برون ریز پانکراس، سوء جذب مزمن و نیز دیابت شیرین ایجاد شود. در سایرین، درد مزمن شدید، یافته بارزتر است. کیست کاذب پانکراس (در بالا شرح داده شده است) در حدود ۱۰٪ بیماران ایجاد می‌شود. خطر ایجاد کانسر پانکراس در بیماران مبتلا به پانکراتیت ارثی در تمام طول عمر، ۴۰٪ است. احتمال ایجاد کانسر در سایر انواع پانکراتیت مزمن، مشخص نیست.

خلاصه

پانکراتیت

- مشخصه پانکراتیت حاد التهاب و آسیب برگشت پذیر پارانشیم است که از ادم موضعی و نکروز چربی تا نکروز و خونریزی وسیع پارانشیم متغیر می‌باشد. تظاهرات بالینی از درد شکمی مختصر تا کلاپس عروقی سریعاً کشنده، متغیر است.
- مشخصه پانکراتیت مزمن آسیب برگشت ناپذیر پارانشیم و ایجاد اسکار است. تظاهرات بالینی عبارتند از سوء جذب مزمن (به دلیل نارسایی بخش برون ریز پانکراس) و دیابت شیرین (به دلیل از دست رفتن سلول‌های جزیره‌ای).
- هر دو بیماری مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک مشابهی داشته و در واقع پانکراتیت حاد راجعه می‌تواند منجر به پانکراتیت مزمن گردد. شایع‌ترین علل هر دو شکل بیماری، انسداد

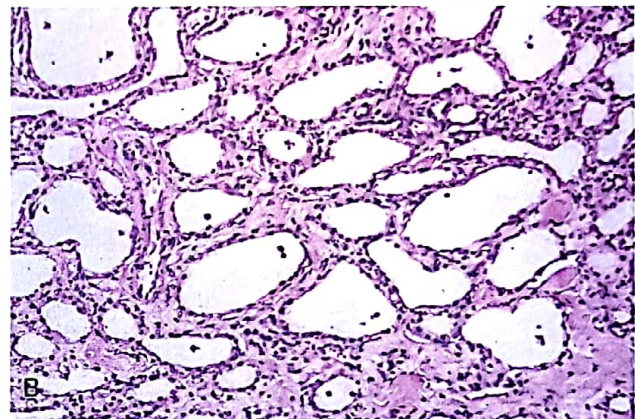


شکل ۱۶-۶. نئوپلاسم کیستی موسینی. (A) مقطعی از سیست چند حفره‌ای موسینی در دم پانکراس. کیست‌ها بزرگ و پر از موسین چسبناک می‌باشند. (B) کیست‌ها با اپیتلیوم موسینی استوانه‌ای به همراه استرومای متراکم پرسلول (شبیه تخمدان) مفروش شده‌اند.

نئوپلاسم‌های کیستی موسینی غیرمهاجم براساس میزان آتیپی سیتولوژیک و ساختاری اپی‌تلیوم پوشاننده‌شان با عنوان دیسپلازی درجه پایین، متوسط یا شدید طبقه‌بندی می‌شوند. تا یک سوم این کیست‌ها ممکن است با یک آدنوکارسینوم مهاجم همراهی داشته باشند. به طور معمول کیست‌های غیرمهاجم با پانکراتکتومی دیستال معالجه می‌شوند، حتی اگر دیسپلازی شدید داشته باشند.

نئوپلاسم‌های موسینی پاپیلاری داخل مجاری

نئوپلاسم‌های موسینی پاپیلاری داخل مجاری (IPMNs) نئوپلاسم‌هایی داخل مجاری هستند که موسین تولید می‌کنند. برخلاف نئوپلاسم‌های کیستی موسینی، IPMNs در مردان شایع‌تر از زنان بوده و بیشتر سر پانکراس را درگیر می‌کنند. IPMNs از مجاری اصلی پانکراس یا یکی از شاخه‌های اصلی این مجاری منشأ گرفته و فاقد استرومای پرسلول موجود در



شکل ۱۶-۵. سیست آدنوم سرورزی. (A) مقطعی از سیست آدنوم سرورزی. فقط حاشیه باریکی از پارانشیم طبیعی پانکراس باقی مانده است. کیست‌ها نسبتاً کوچک بوده و حاوی مایع شفاف کاهی‌رنگ می‌باشند. (B) کیست‌ها با اپیتلیوم مکعبی بدون آتیپی مفروش شده‌اند.

علائم غیراختصاصی از قبیل درد شکمی بروز می‌یابند. نسبت زن به مرد ۲ به ۱ می‌باشد. این تومورها تقریباً همیشه خوش‌خیم بوده و جراحی در اکثریت بیماران باعث بهبود آنها می‌گردد. اغلب سیست‌آدنوم‌های سرورزی دارای جهش‌های سوماتیک در ژن سرکوبگر تومور ون‌هیپل لیندو (VHL) هستند. محصول این ژن به فاکتور القاپذیر توسط هیپوکسی - ۱ (HIF-1) [alpha] متصل شده و باعث تجزیه آن می‌شود (فصل ۵).

نئوپلاسم‌های کیستی موسینی

نزدیک به ۹۵٪ نئوپلاسم‌های کیستی موسینی در زنان و معمولاً در تنه یا دم پانکراس ایجاد می‌گردند. آنها به صورت توده‌های بدون درد و با رشد آهسته بروز می‌نمایند. فضا‌های کیستی با موسین چسبناک غلیظ پر شده و با پوشش موسینی استوانه‌ای مفروش شده‌اند و با یک استرومای پرسلول شبیه به استرومای تخمدان همراه می‌باشند (شکل ۱۶-۶).

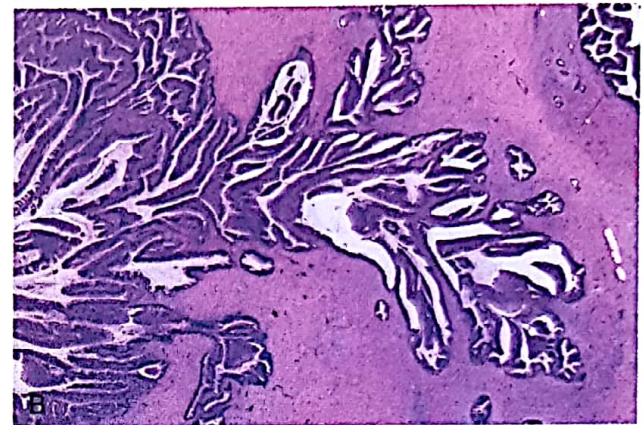
و پستان قرار دارد. گرچه این تومور در مقایسه با سه بدخیمی دیگر نادرتر است، ولی به دلیل میزان مرگ و میر بسیار بالای آن، نزدیک به ابتدای فهرست قرار دارد. در سال ۲۰۱۰ بیش از ۴۴۰۰ آمریکایی مبتلا به سرطان پانکراس تشخیص داده شدند و تقریباً همه آنها در اثر این سرطان فوت خواهند کرد. میزان بقای ۵ ساله بسیار کم - کمتر از ۵٪ - است. متأسفانه رالف اشتاین من یکی از برندگان جایزه نوبل ۲۰۱۱ در فیزیولوژی یا پزشکی، سه روز قبل از دریافت جایزه خود در اثر سرطان پانکراس فوت کرد.

پانورنز

همانند تمامی سرطان‌ها، سرطان پانکراس نیز در نتیجه جهش‌های ارثی و اکتسابی در ژن‌های مرتبط با سرطان رخ می‌دهد. در طرحی مشابه با پیشرفت چندمرحله‌ای سرطان کولون (فصل ۵)، تجمع پیشرونده تغییرات ژنتیکی در اپیتلیوم پانکراس وجود دارد، به طوری که از ضایعات غیرنئوپلاستیک به ضایعات پیش‌ساز غیرتهاجمی و در نهایت به کارسینوم مهاجم تبدیل می‌گردند (شکل ۸-۱۶). گرچه هم نئوپلاسم‌های موسینی پاپیلری داخل مجرایی و هم نئوپلاسم‌های کیستی موسینی می‌توانند به سمت آدنوکارسینوم مهاجم پیشرفت کنند و بنابراین پیش‌سازهای اولیه سرطان محسوب می‌شوند (قبلاً توضیح داده شد)، ولی شایع‌ترین ضایعات پیش‌ساز سرطان پانکراس در مجاری کوچک و داکتول‌ها ایجاد شده و نئوپلازی داخل اپی‌تلیال پانکراس (PanINs) نامیده می‌شوند. شواهدی که به نفع ارتباط پیش‌سازی PanIN با بدخیمی واضح است عبارتند از اینکه این ضایعات میکروسکوپی اغلب در مجاورت کارسینوم‌های ارتشاحی یافت می‌شوند و این دو در تعدادی از تغییرات ژنتیکی مشترک می‌باشند. به علاوه در سلول‌های اپیتلیالی PanIN کوتاه‌شدن قابل توجه تلومرها دیده می‌شود. این امر به طور بالقوه این ضایعات را مستعد تجمع ناهنجاری‌های کروموزومی اضافی در مسیر تبدیل شدن به کارسینوم مهاجم می‌نماید.

اخیراً تعیین توالی ژنوم سرطان پانکراس نشان داده است که در این نئوپلاسم چهار ژن به طور شایع‌ترین دچار جهش‌های سوماتیک می‌شوند: KRAS، SMAD4، CDKN2A/P16 و TP53.

● KRAS شایع‌ترین انکوژنی است که در سرطان پانکراس دچار تغییر می‌شود. این ژن در ۸۰ تا ۹۰ درصد موارد توسط یک جهش نقطه‌ای فعال می‌شود. این جهش‌ها فعالیت GTPase ذاتی پروتئین Kras را مختل کرده و



شکل ۷-۱۶. نئوپلاسم موسینی پاپیلری داخل مجرایی. (A) مقطعی از سر پانکراس نئوپلاسم پاپیلری برجسته‌ای را نشان می‌دهد که مجرای اصلی پانکراس را متسع کرده است. (B) نئوپلاسم موسینی پاپیلری مجرای اصلی پانکراس را درگیر کرده (چپ) و به سمت پایین به داخل مجاری کوچکتر گسترش یافته است (راست).

نئوپلاسم‌های کیستی موسینی می‌باشند (شکل ۷-۱۶). همانند نئوپلاسم‌های کیستی موسینی، پوشش IPMN‌های غیرمهاجم درجات متفاوتی از دیسپلازی را نشان می‌دهند و گروهی از این ضایعات با یک جزء آدنوکارسینومی مهاجم همراه می‌باشند. لازم به ذکر است که تاحدود دو سوم IPMN‌ها دارای جهش‌های انکوژنی GNAS روی کروموزوم 20q13 هستند که زیرواحد آلفای یک G پروتئین تحریکی (Gs) را کد می‌کند (فصل ۱۹). به نظر می‌رسد فعالیت مداوم این G پروتئین باعث به راه‌افتادن یک آبشار داخل سلولی شده و تکثیر سلول را تحریک می‌نماید.

کارسینوم پانکراس

آدنوکارسینوم مجرایی مهاجم پانکراس (که به طور شایع‌تر "سرطان پانکراس" نامیده می‌شود) چهارمین علت مرگ ناشی از سرطان در ایالات متحده است و بعد از سرطان‌های ریه، کولون

پانکراس می‌گردند. به عنوان مثال جهش‌های رده زایا در ژن سرطان خانوادگی پستان/ تخمدان BRCA2 در حدود ۱۰٪ موارد ابتلا در یهودیان اشکنازی مشاهده شده است.

ریخت‌شناسی

تقریباً ۶۰٪ سرطان‌های پانکراس از سر غده، ۱۵٪ از تنه و ۵٪ از دم آن منشأ می‌گیرند. در ۲۰٪ باقیمانده، نئوپلاسم به صورت منتشر، کل عضو را مبتلا می‌نماید. کارسینوم‌های پانکراس اغلب به صورت توده‌های سخت، ستاره‌ای، خاکستری - سفید و با حدود نامشخص هستند (شکل ۹۸-۱۶).

اکثریت کارسینوم‌ها آدنوکارسینوم‌های مجرایی هستند که با ساختن غدد و ترشح موئین تا حدودی نمای پوشش طبیعی مجرا را تقلید می‌کنند. دو نمای مشخصه سرطان پانکراس عبارتند از این که این سرطان به شدت تهاجمی است (حتی سرطان‌های پانکراس مهاجم در مراحل "زودرس" به صورت گسترده‌ای به بافت‌های اطراف پانکراس تهاجم می‌نمایند) و همچنین باعث واکنش شدید غیرنئوپلاستیک میزبان می‌گردند که حاوی فیبروبلاست‌ها، لنفوسیت‌ها و بستر خارج سلولی است (پاسخ دسموپلاستیک).

اکثر کارسینوم‌های سر پانکراس انتهای دیستال مجرای صفراوی مشترک را مسدود می‌کنند (زیرا این مجرا از داخل سر پانکراس می‌گذرد). در ۵۰٪ این موارد، اتساع بارز درخت صفراوی رخ داده و به طور معمول بیمار دچار زردی می‌شود. برعکس، کارسینوم‌های تنه و دم پانکراس، درخت صفراوی را تحت فشار قرار نمی‌دهند و به همین دلیل تا مدت‌ها خاموش مانده و در زمان تشخیص، نسبتاً بزرگ و منتشر می‌باشند. سرطان‌های پانکراس اغلب از طریق فضای خلف صفاقی گسترش یافته و اعصاب مجاور را در بر می‌گیرند (و بنابراین درد ایجاد می‌کنند). گاهی اوقات به طحال، غدد آدرنال، ستون مهره‌ها، کولون عرضی و معده نیز تهاجم می‌نمایند. غدد لنفاوی دور پانکراس، گاستریک مزانتريک، چادرینه‌ای و پورتوهایپاتیک معمولاً درگیر می‌شوند. کبد اغلب به دلیل حضور رسوبات متاستازی بزرگ می‌شود. ممکن است متاستازهای دوردست مخصوصاً به ریه و استخوان روی دهد.

در نتیجه دائماً فعال می‌ماند. Kras به نوبه خود چندین مسیر انتقال پیام داخل سلولی ("جریان Kras")^(۱) را فعال می‌کند که کارسینوژنز را پیش می‌برند (فصل ۵).

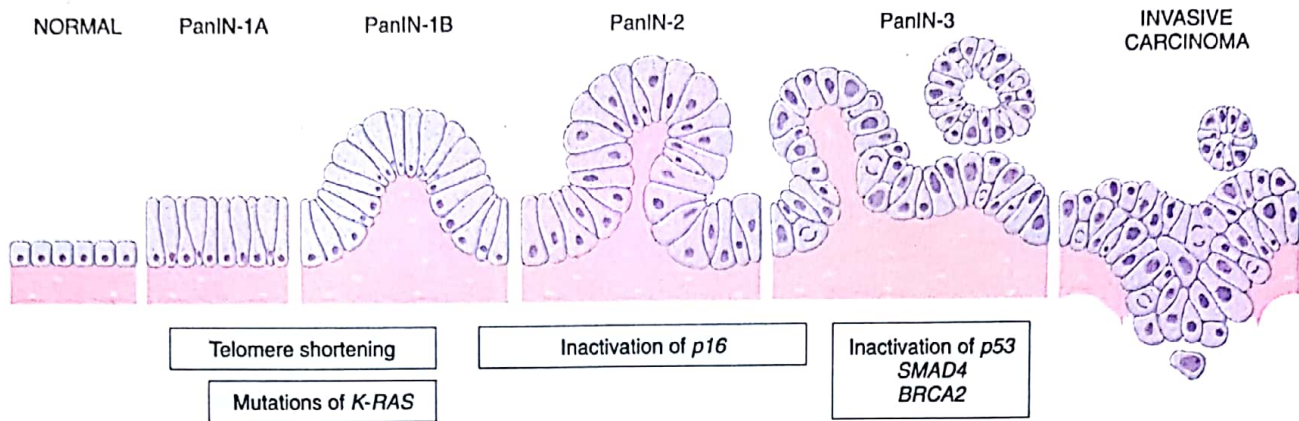
● ژن *p16* (CDKN2A) شایع‌ترین ژن سرکوبگر تومور است که در سرطان پانکراس غیرفعال شده و در ۹۵٪ موارد خاموش می‌گردد. پروتئین *p16* نقش مهمی در کنترل چرخه سلولی داشته و غیرفعال شدن آن باعث حذف یکی از نقاط بازرسی مهم می‌گردد.

● ژن سرکوبگر تومور *SMAD4* در ۵۵٪ موارد سرطان‌های پانکراس و تنها به ندرت در سایر تومورها غیرفعال می‌گردد. این ژن، پروتئینی را کد می‌کند که نقش مهمی در مسیر انتقال پیام در پایین‌دست گیرنده فاکتور رشد تغییر شکل دهنده بتا دارد.

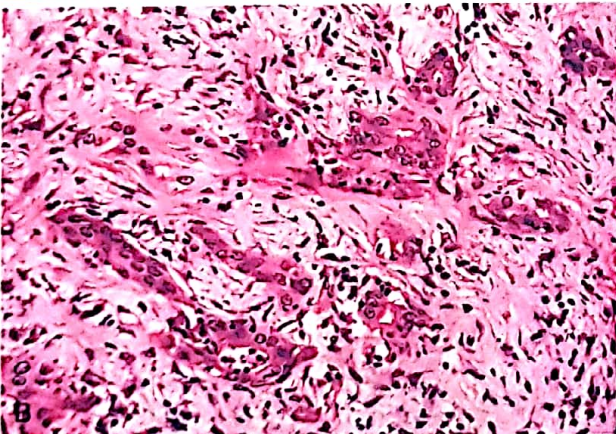
● غیرفعال شدن ژن سرکوبگر تومور *TP53* در ۵۰ تا ۷۰ درصد سرطان‌های پانکراس رخ می‌دهد. محصول ژن، *p53*، هم به عنوان یک نقطه بازرسی چرخه سلولی و هم به عنوان یک القاگر آپوپتوز یا پیری عمل می‌کند (فصل ۵).

● جهش‌های *VHL* یا *GNAS* که در کیست‌های پانکراسی ذکر شده یافت می‌شوند، در آدنوکارسینوم‌های مجرایی توصیف نشده‌اند و احتمالاً اساس هیستوپاتولوژی و سیر بالینی کاملاً متفاوت این ضایعات را توضیح می‌دهند.

عامل ایجاد این تغییرات مولکولی ناشناخته است. سرطان پانکراس بیشتر در افراد مسن دیده می‌شود، به طوری که ۸۰٪ موارد بین ۶۰ تا ۸۰ سال، سن دارند. قوی‌ترین عامل محیطی سیگار کشیدن است که باعث دو برابر شدن خطر سرطان پانکراس می‌گردد. پانکراتیت مزمن و دیابت شیرین نیز باعث افزایش خطر سرطان پانکراس می‌گردند. هنوز مشخص نشده که پانکراتیت مزمن عامل کانسر پانکراس است یا در نتیجه آن ایجاد می‌گردد، زیرا کانسره‌های کوچک پانکراس می‌توانند باعث انسداد مجرای پانکراس و ایجاد پانکراتیت مزمن گردند. از سوی دیگر، همان طور که در فصل ۵ بحث شد، در حال حاضر التهاب مزمن یکی از عوامل مستعدکننده بدخیمی به شمار می‌رود. به علاوه اساس ارتباط دیابت شیرین با سرطان پانکراس نیز ناشناخته است، چرا که دیابت ممکن است به دنبال سرطان پانکراس رخ دهد و در واقع ظهور دیابت در یک بیمار مسن ممکن است اولین علامت بدخیمی باشد. تجمع خانوادگی سرطان پانکراس گزارش شده است و تعداد روزافزونی از نقایص ژنتیکی ارثی شناخته شده‌اند که باعث افزایش خطر سرطان



شکل ۸-۱۶. مدل تکامل سرطان پانکراس. به نظر می‌رسد کوتاه شدن تلومر و جهش انکوژن K-RAS در مراحل اولیه رخ می‌دهد، غیرفعال شدن ژن سرکوبگر تومور p16 در مراحل میانی و غیرفعال شدن ژن‌های سرکوبگر تومور TP53، SMAD4 و BRCA2 در مراحل انتهایی رخ می‌دهد. توجه کنید که با وجود توالی گذرای تغییرات، تجمع جهش‌های متعدد از ترتیب خاص وقوع آنها مهم‌تر است. PanIN: نئوپلاسم داخل اپی‌تلیالی پانکراس. شماره‌هایی که در ادامه عناوین بالای شکل آمده است به مرحله تکامل PanIN اشاره دارد.



شکل ۹-۱۶. کارسینوم پانکراس. (A) مقطعی از سر پانکراس و مجرای صفراوی مشترک مجاور آن که توده‌ای با حدود نامشخص در بافت پانکراس را نشان می‌دهد (سر پیکان‌ها)، رنگ سبز مجرا به دلیل انسداد کامل جریان صفرا است. (B) غدد بدشکل در استرومای به شدت فیبروتیک (دسموپلاستیک) در داخل جسم پانکراس دیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپی، کارسینوم پانکراس معمولاً یک آدنوکارسینوم با تمایز متوسط تا ضعیف است که ساختمان‌های توبولی ناقص یا تجمعات سلولی ایجاد کرده و الگوی رشد تهاجمی و شدیداً ارتشاحی دارد (شکل ۹B-۱۶). فیروز استرومایی متراکم، تهاجم تومور را همراهی می‌کند و تمایل زیادی به درگیری دور عصبی در داخل یا بیرون این عضو وجود دارد. معمولاً درگیری عروق لنفاوی نیز دیده می‌شود.

انواع ناشایع‌تر سرطان پانکراس عبارتند از: کارسینوم آدنواسکواموس که علاوه بر تمایز غددی، دارای تمایز سنگفرشی موضعی نیز می‌باشد و کارسینوم تمایز نیافته با سلول‌های غول‌آسای شبه استئوکلاست از رده مونوسیتی که درون نئوپلاسم آمیخته شده‌اند.

ویژگی‌های بالینی

کارسینوم پانکراس به طور معمول تا زمان گسترش به ساختمان‌های مجاور، خاموش و بدون علامت می‌ماند. معمولاً اولین علامت، درد است ولی در صورت بروز این علامت، معمولاً این سرطان غیرقابل درمان می‌باشد. یرقان انسدادی ممکن است در همراهی با سرطان‌های سر پانکراس دیده شود، ولی به ندرت باعث توجه زودتر به این سرطان می‌گردد، به طوری که بتوان اقدام به موقع انجام داد. کاهش وزن، بی‌اشتهایی و بی‌حالی و ضعف عمومی، نشانه‌های بیماری پیشرفته‌اند. ترومبوفلیت مهاجر (سندرم تروسو) در ۱۰٪

خلاصه

نئوپلاسم‌های پانکراس

- احتمالاً کانسره‌های پانکراس از ضایعات پیش‌ساز منشأ گرفته (PanIN)‌ها بیشترین شیوع را دارند، و به دلیل تجمع پیشرونده جهش‌های مشخص در انکوژن‌ها (مثل KRAS) و ژن‌های سرکوب‌گر تومور (مثل TP53, CDKN2A/p16 و SMAD4) ایجاد می‌شوند.
- این تومورها به صورت معمول آدنوکارسینوم‌های مجرای هستند که یک پاسخ دسموپلاستیک شدید ایجاد می‌کنند.
- اکثر سرطان‌های پانکراس در مراحل پیشرفته شناسایی می‌شوند و به همین دلیل میزان مرگ و میر بالایی دارند.
- یرقان انسدادی از ویژگی‌های کارسینوم سر پانکراس می‌باشد. بسیاری از بیماران دردی ناتوان‌کننده را نیز تجربه می‌کنند.

بیماران رخ می‌دهد و به آزادشدن مواد پیش‌انقباضی و عواملی که باعث تجمع پلاکت‌ها می‌گردند نسبت داده می‌شود. این مواد از تومور یا بقایای نکروز یافته آن آزاد می‌شوند (فصل ۳).

سیر بالینی کارسینوم پانکراس بسیار کوتاه و سریعاً پیشرونده است. کمتر از ۲۰٪ کانسره‌های پانکراس در زمان تشخیص قابل برداشتن می‌باشند. گرچه سطح سرمی بسیاری از آنزیم‌ها و آنتی‌ژن‌ها (مثل آنتی‌ژن کارسینومامبریونیک و CA19-9) بالاست ولی این نشانگرها جهت استفاده به عنوان تست غربالگری حساس و اختصاصی نیستند. استفاده از روش‌های تصویربرداری مثل سونوگرافی اندوسکوپی و CT اسکن با قدرت تفکیک بالا در بررسی موارد مشکوک به سرطان کمک کننده‌اند، ولی به عنوان تست غربالگری مفید نمی‌باشند.

فصل

۱۷

دستگاه تناسلی مذکر و
دستگاه ادراری تحتانی

مطالب فصل

آلت تناسلی مرد

بدشکلی‌ها

ضایعات التهابی

نئوپلاسم‌ها

اسکروتوم، بیضه و اپیدیدیم

کریپتورکیدیسم و آتروفی بیضه

ضایعات التهابی

اختلالات عروقی

نئوپلاسم‌های بیضه

پروستات

پروستاتیت

هیپرپلازی خوش خیم پروستات

(هیپرپلازی ندولار)

کارسینوم پروستات

حالب، مثانه و پیشابراه

حالب

مثانه

بیماری‌های منتقله از طریق جنسی

سیفلیس

سوزاک

اورتریت و سرویسیت غیرگنوکوکی

لنفوگرانولوم آمیزشی

شانکروئید (شانکر نرم)

گرانولوم اینگوینال

تریکومونیا

تب‌خال تناسلی

عفونت ویروس پاپیلومای انسانی

ضایعات التهابی

آلت تناسلی مرد

بدشکلی‌ها (Malformations)

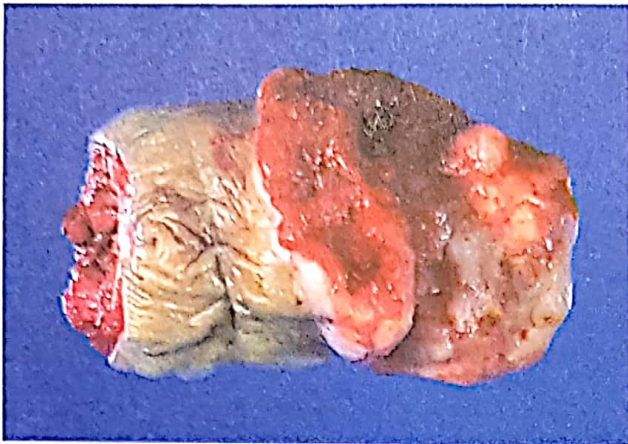
بالانیت و بالانوپوستیت به ترتیب به التهاب موضعی حشفه^(۳) و پره‌پوس^(۴) روی آن گفته می‌شود. شایع‌ترین عوامل آنها عبارتند از کاندیدا آلبیکانس، باکتری‌های بی‌هوازی، گاردنرلا و باکتری‌های چرک‌زا. اکثر موارد بیماری به دلیل بهداشت ضعیف این ناحیه در مردان ختنه نشده است. در این موارد سلول‌های پوششی ریخته شده، عرق و بقایای سلولی که در مجموع اسمگما نامیده می‌شوند، تجمع یافته و به عنوان یک محرک موضعی عمل می‌کنند. فیموز حالتی است که در آن پره‌پوس نمی‌تواند به راحتی بر روی حشفه به عقب کشیده شود. گرچه فیموز ممکن است به صورت یک ناهنجاری مادرزادی بروز کند ولی اکثر موارد بیماری به صورت اکتسابی و ناشی از تشکیل بافت جوشگاه در پره‌پوس، ثانویه به دوره‌های قبلی

شایع‌ترین بدشکلی‌های آلت تناسلی مرد عبارتند از ناهنجاری‌های محل سوراخ انتهایی پیشابراه که هیپوسپادیاس^(۱) و اپی‌سپادیاس^(۲) نامیده می‌شوند. در هیپوسپادیاس که وضعیت شایع‌تری است سوراخ غیرطبیعی پیشابراه روی سطح شکمی آلت تناسلی و در هر نقطه‌ای از طول تنه آن قرار می‌گیرد. این دهانه غیرطبیعی گاهی تنگ شده و باعث انسداد دستگاه ادراری و افزایش خطر عفونت‌های مجاری ادراری می‌شود. این ناهنجاری به میزان یک در ۳۰۰ تولد زنده مذکر رخ می‌دهد و ممکن است با سایر انومالی‌های مادرزادی مثل فتق مغبنی و بیضه‌های نزول نکرده همراه باشند. در اپی‌سپادیاس سوراخ غیرطبیعی پیشابراه روی سطح خلفی آلت تناسلی قرار می‌گیرد.

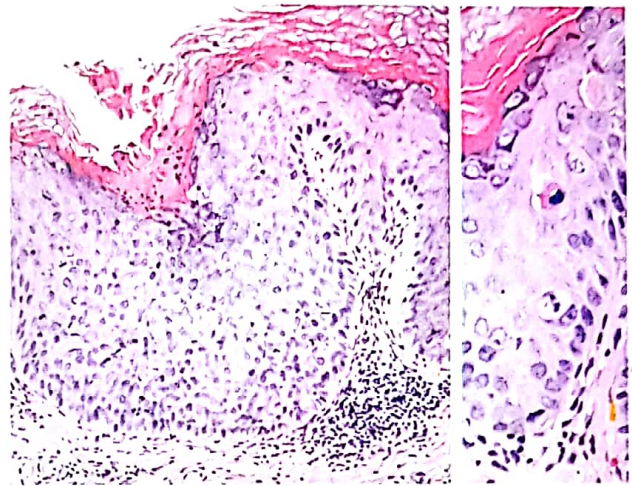
ing uinal

1- hypospadias
3- glans penis

2- epispadias
4- prepuce



شکل ۲-۱۷. کارسینوم آلت تناسلی. در حشفه آلت تناسلی یک توده ارتشاحی، زخمی و سفت دیده می‌شود.



شکل ۱-۱۷. کارسینوم درجا (بیماری بوون) آلت تناسلی مرد. پوشش بالای غشاء پایه سالم بلوغ تأخیری و آشفته‌گی در نظم را نشان می‌دهد (سمت چپ). بزرگنمایی بالاتر (سمت راست) اشکال میتوزی متعدد، برخی بالاتر از لایه قاعده‌ای، یک سلول دیسکراتوتیک و پلئومورفیسم هسته‌ای را نشان می‌دهد.

بالانوپوستیت می‌باشند.

نئوپلاسم‌ها

بیش از ۹۵٪ نئوپلاسم‌های آلت تناسلی از پوشش سنگفرشی منشأ می‌گیرند. در ایالات متحده کارسینوم سلول سنگفرشی آلت تناسلی نسبتاً غیرشایع است و تقریباً ۰/۴٪ تمام سرطان‌های جنس مذکر را شامل می‌شود. ولی در کشورهای در حال توسعه، کارسینوم آلت تناسلی شیوع بالاتری دارد. بیشتر موارد بیماری در مردان ختنه نشده مسن‌تر از ۴۰ سال روی می‌دهد. عوامل متعددی در بیماری‌زایی کارسینوم سلول سنگفرشی آلت تناسلی مؤثر می‌باشند که عبارتند از بهداشت ضعیف (که باعث مواجهه با کارسینوژن‌های بالقوه موجود در اسمگما می‌شود)، سیگارکشیدن و عفونت با ویروس پاپیلوما‌ی انسانی مخصوصاً انواع ۱۶ و ۱۸. کارسینوم سلول سنگفرشی درجای آلت تناسلی (بیماری بوون)^(۱) در مردان ختنه نشده مسن‌تر دیده می‌شود و در ظاهر به صورت یک پلاک منفرد است که بر روی تنه آلت تناسلی قرار دارد. ارزیابی بافت‌شناسی، سلول‌هایی با ریخت‌شناسی بدخیم را در سراسر اپیدرم بدون تهاجم به استرومای زیرین، نشان می‌دهد (شکل ۱-۱۷). این بیماری در حدود ۱۰٪ موارد به کارسینوم سلول سنگفرشی مهاجم منجر می‌شود.

کارسینوم سلول سنگفرشی مهاجم آلت تناسلی به صورت ضایعه پاپولی، خاکستری و دلمه بسته‌ای تظاهر می‌کند که غالباً روی حشفه و پره‌پوس دیده می‌شود. در بسیاری از بیماران، ارتشاح بافت همبند زیرین باعث ایجاد یک ضایعه زخمی، سفت و دارای حاشیه نامنظم می‌شود (شکل ۲-۱۷). این ضایعه از نظر بافت‌شناسی به طور معمول یک کارسینوم سلول سنگفرشی کراتینیزه است. پیش‌آگهی به مرحله تومور بستگی دارد. در ضایعات موضعی میزان بقای ۵ ساله ۶۶٪ است، حال آنکه متاستاز به گره‌های لنفاوی اینگوینال سبب کاهش این میزان به ۲۷٪ می‌شود. کارسینوم زگیلی^(۲) یکی از انواع کارسینوم سلول سنگفرشی است که با ساختار پاپیلاری، فقدان آتپیی سیتولوژیک و حاشیه‌های عمقی گرد و فشارنده مشخص می‌شود. کارسینوم‌های زگیلی به طور موضعی تهاجم می‌کنند ولی متاستاز نمی‌دهند.

خلاصه

ضایعات آلت تناسلی

- کارسینوم سلول سنگفرشی و ضایعات پیش‌ساز آن مهم‌ترین ضایعات آلت تناسلی مرد بوده که بسیاری از آنها با عفونت HPV مرتبط می‌باشند.
- کارسینوم سلول سنگفرشی در حشفه یا تنه آلت تناسلی به شکل ضایعه‌ای ارتشاحی و زخمی دیده می‌شود که ممکن است به گره لنفاوی اینگوینال و به صورت نادرتر به

1- Bowen disease

2- verrucous carcinoma

نارس تنها پس از یک سالگی با قطعیت تشخیص داده می‌شود، زیرا نزول بیضه‌ها به داخل اسکروتوم، همیشه در زمان تولد کامل نشده است. در ۱ سالگی، کریپتورکیدیزم در ۱٪ پسران دیده می‌شود که تقریباً ۱۰٪ آنها دوطرفه هستند. علت کریپتورکیدیزم در اکثر بیماران ناشناخته است. از آنجا که بیضه‌های نزول نیافته دچار آتروفی می‌شوند کریپتورکیدیزم دوطرفه باعث عقیمی می‌گردد. با این حال حتی کریپتورکیدیزم یک‌طرفه هم می‌تواند همراه با آتروفی بیضه پایین آمده سمت مقابل باشد، بنابراین ممکن است منجر به عقیمی شود. علاوه بر ناباروری، عدم نزول بیضه خطر سرطان بیضه را ۳ تا ۵ برابر افزایش می‌دهد. در مبتلایان به کریپتورکیدیزم یک‌طرفه خطر ایجاد سرطان در بیضه پایین آمده و طبیعی سمت مقابل نیز افزایش می‌یابد. این امر نشان می‌دهد که ممکن است برخی ناهنجاری‌های ذاتی و نه عدم نزول ساده آن باعث افزایش خطر سرطان گردند. جاسازی بیضه نزول نکرده در داخل اسکروتوم با کمک جراحی (ارکیوپکسی) پیش از بلوغ، احتمال آتروفی بیضه را کاهش داده و نیز خطر ابتلا به سرطان و ناباروری را کم می‌کند ولی آن را از بین نمی‌برد.

ممکن است اندازه بیضه نزول نیافته در ابتدای زندگی طبیعی باشد. البته در زمان بلوغ درجاتی از آتروفی وجود خواهد داشت. شواهد میکروسکوپی آتروفی توبولی در سن ۵ تا ۶ سالگی آشکار شده و هیالینیزاسیون تا زمان بلوغ روی می‌دهد. ممکن است، کانون‌های نئوپلاسم داخل توبولی سلول زایا (بعداً بحث می‌شود) در بیضه‌های نزول نیافته وجود داشته باشد و اینها احتمالاً پیش‌ساز تومورهای سلول زایا در آینده هستند. تغییرات آتروفیک (مشابه آنچه در بیضه‌های نزول نیافته روی می‌دهد) توسط عوامل دیگری از قبیل ایسکمی مزمن، ضربه، پرتوتابی، شیمی‌درمانی سرطان‌ها و شرایط همراه با افزایش مزمن سطح استروژن (مثل سیروز) نیز ایجاد می‌شوند. البته نئوپلاسم داخل توبولی سلول زایا در این وضعیت‌ها دیده نمی‌شود.

خلاصه

کریپتورکیدیزم

- کریپتورکیدیزم به نزول ناکامل بیضه‌ها از شکم به اسکروتوم گفته می‌شود و در حدود ۱٪ شیرخواران مذکر یک ساله مشاهده می‌گردد.
- کریپتورکیدیزم دوطرفه یا بعضی موارد یک‌طرفه با آتروفی توبولی و عقیمی همراه می‌باشد.

مکان‌های دوردست گسترش یابد. اکثر موارد بیماری در مردان ختنه نشده دیده می‌شود.

- سایر اختلالات با اهمیت آلت تناسلی عبارتند از ناهنجاری‌های مادرزادی درگیرکننده محل پیشابراه (اپی‌سپادیاس، هیپوسپادیاس) و اختلالات التهابی (بالانیت، فیموز).

اسکروتوم، بیضه و اپیدیدیم

پوست اسکروتوم ممکن است توسط فرآیندهای التهابی متعددی مبتلا شود که عبارتند از عفونت‌های قارچی موضعی و درماتوزهای سیستمیک. نئوپلاسم‌های کیسه اسکروتوم نامعمول می‌باشند. کارسینوم سلول سنگفرشی، شایع‌ترین آنهاست که از نظر تاریخی جالب توجه است. این سرطان اولین بدخیمی انسانی است که ارتباطش با یک عامل محیطی شناسایی شد. کشف این ارتباط براساس مشاهدات Sir Percival Pott مبنی بر بروز بالاتر بیماری در دودکش پاک‌کن‌ها انجام گرفت. به دنبال این مسئله، قانونی توسط صنف دودکش پاک‌کن‌ها وضع شد که براساس آن استحمام روزانه برای اعضا الزامی گردید و این یکی از موفق‌ترین برنامه‌های بهداشت عمومی در پیشگیری از سرطان محسوب می‌شود. اختلالات متعدد غیرمرتبط با بیضه و اپیدیدیم می‌توانند با بزرگی اسکروتوم خود را نشان دهند. هیدروسل شایع‌ترین علت بزرگی اسکروتوم است و به دلیل تجمع مایع سروژ درون تونیکا واژینالیس ایجاد می‌شود. این حالت ممکن است در پاسخ به عفونت‌ها یا تومورهای مجاور و یا به صورت ایدیوپاتیک رخ دهد. این اختلال به راحتی از تجمع چرک، لنف و خون افتراق می‌یابد زیرا پرتو نور تابیده شده را از خود عبور می‌دهد (transluminescence). تجمع خون یا مایع لنفاوی درون تونیکا واژینالیس، به ترتیب هماتوسل و شیلوسل نامیده می‌شوند. این موارد نیز می‌توانند باعث بزرگ شدن بیضه گردند. در موارد شدید انسداد لنفاوی مثلاً ناشی از فیلاریازیس، اسکروتوم و اندام‌های تحتانی ممکن است به اندازه بسیار بزرگی رسیده که به این حالت پیل‌پای^(۱) می‌گویند.

کریپتورکیدیزم و آتروفی بیضه

عدم نزول بیضه به داخل اسکروتوم کریپتورکیدیزم^(۲) نامیده می‌شود. به صورت طبیعی بیضه‌ها در سومین ماه حاملگی از حفره شکمی به داخل لگن نزول کرده و سپس در طول ۲ ماه آخر زندگی داخل رحمی، از طریق مجرای اینگوینال به درون اسکروتوم وارد می‌شوند. کریپتورکیدیزم، به ویژه در شیرخواران

1- elephantiasis

2- Cryptorchidism

آناتومیک دوطرفه است که در آن بیضه‌ها تحرک افزایش یافته‌ای دارند و به آن ناهنجاری «زبان زنگ»^(۲) گفته می‌شود. این اختلال معمولاً بدون حضور هرگونه آسیب محرکی رخ می‌دهد و درد ناگهانی ناشی از پیچ‌خوردگی حتی ممکن است بیمار را از خواب بیدار کند.

پیچ‌خوردگی یکی از چند مورد اورژانس اورولوژی است. چنانچه در عرض حدود ۶ ساعت تجسس جراحی بیضه انجام شده و بتوان پیچ‌خوردگی طناب اسپرماتیک را با دست باز کرد، احتمال زیادی برای حفظ حیات بیضه وجود دارد. برای پیشگیری از وقوع فاجعه پیچ‌خوردگی بیضه طرف مقابل، به طور معمول بیضه غیردرگیر به وسیله جراحی درون اسکروتوم ثابت می‌شود (ارکیوپکسی).

نئوپلاسم‌های بیضه

نئوپلاسم‌های بیضه به میزان تقریبی ۶ مورد در هر ۱۰۰,۰۰۰ مرد رخ می‌دهند. در گروه سنی ۱۵ تا ۳۴ سال که این نئوپلاسم‌ها به اوج بروز خود می‌رسند، شایع‌ترین تومورها در مردان می‌باشند. تومورهای بیضه گروهی از نئوپلاسم‌های ناهمگون شامل تومورهای سلول زایا و تومورهای طناب جنسی - استرومایی می‌باشند. در مردان بالغ ۹۵٪ تومورها از سلول‌های زایا منشأ گرفته و همگی آنها بدخیم هستند. در مقابل نئوپلاسم‌های مشتق از سلول‌های سرتولی یا سلول‌های لایدیگ (تومورهای طناب جنسی - استرومایی) ناشایع هستند و معمولاً خوش‌خیم می‌باشند. توجه ما در این فصل بیشتر بر روی تومورهای سلول زایای بیضه خواهد بود.

علت نئوپلاسم‌های بیضه ناشناخته است. تومورهای بیضه در سفیدپوستان نسبت به سیاهپوستان شایع‌ترند و بروز آنها در جمعیت سفیدپوست در دهه‌های اخیر افزایش یافته است. همان طور که قبلاً هم اشاره شد، کریپتورکیدیسم با افزایش سه تا پنج برابری خطر سرطان در بیضه پایین نیامده همراه است. همچنین خطر سرطان در بیضه پایین آمده سمت مقابل هم افزایش می‌یابد. سابقه کریپتورکیدیسم در حدود ۱۰٪ مبتلایان به سرطان بیضه وجود دارد. در سندرم‌های اینترسکس از قبیل سندرم عدم حساسیت به اندروژن و دیس‌ژنزی گنادها نیز شیوع سرطان بیضه افزایش می‌یابد. تاریخچه خانوادگی اهمیت دارد، زیرا برادران بیماران مبتلا به تومورهای سلول زایا ۸ تا ۱۰ برابر جمعیت عادی در معرض خطر قرار دارند و این مسئله احتمالاً ناشی از عوامل خطر ارثی می‌باشد. بروز سرطان در یک بیضه با

● بیضه نزول نیافته خطر سرطان بیضه را ۳ تا ۵ برابر افزایش می‌دهد، سرطان بیضه از کانون‌های نئوپلاسم داخل توبولی سلول زایا درون توبول‌های آتروفیه منشأ می‌گیرد. ارکیوپکسی خطر عقیمی و سرطان را کاهش می‌دهد.

ضایعات التهابی

ضایعات التهابی بیضه در اپیدیدیم شایع‌تر از خود بیضه می‌باشند. تعدادی از اختلالات التهابی مهم‌تر، بیماری‌های آمیزشی هستند که در ادامه همین فصل مورد بحث قرار می‌گیرند. سایر علل التهاب بیضه‌ها عبارتند از ارکیت و اپیدیدیمیت غیراختصاصی، اورپون و سل. ارکیت و اپیدیدیمیت غیراختصاصی، معمولاً به صورت یک عفونت ادراری اولیه شروع شده و سپس از طریق واژدفران و یا مجاری لنفی طناب اسپرماتیک به بیضه گسترش می‌یابند. بیضه مبتلا به طور معمول متورم و دردناک بوده و در بررسی بافت‌شناسی غالباً حاوی ارتشاح التهابی نوتروفیلی می‌باشد. عارضه ارکیت در حدود ۲۰٪ عفونت‌های اورپون در مردان بالغ مبتلا روی می‌دهد ولی به ندرت در کودکان دیده می‌شود. بیضه درگیر ادماتو و محتقن بوده و عمدتاً حاوی ارتشاح التهابی لنفوپلاسماسیتی است. موارد شدید ارکیت اریونی، ممکن است منجر به نکروز وسیع، از دست‌رفتن پوشش سمی‌نیفر، آتروفی توبولی، فیبروز و عقیمی گردد. حالات متفاوتی مثل عفونت و آسیب خودایمنی ممکن است باعث التهاب گرانولومایی در بیضه‌ها شوند. در بین این موارد سل از همه شایع‌تر است. سل بیضه معمولاً به صورت اپیدیدیمیت آغاز شده و درگیری بیضه‌ها به صورت ثانویه روی می‌دهد. از نظر بافت‌شناسی التهاب گرانولومایی و نکروز پنیری مشابه سل فعال سایر نقاط بدن مشاهده می‌شود.

اختلالات عروقی

پیچ‌خوردگی^(۱) یا چرخش طناب اسپرماتیک به طور معمول تخلیه وریدی بیضه را مسدود می‌کند در حالی که شریان‌های ارتجاعی با دیواره ضخیم را باز می‌گذارد. بنابراین چنانچه پیچ‌خوردگی برطرف نشود پرخونی شدید عروقی و انفارکتوس وریدی رخ می‌دهد. دو نوع پیچ‌خوردگی بیضه وجود دارد. پیچ‌خوردگی نوزادی در رحم یا مدت کوتاهی پس از تولد روی می‌دهد و وقوع آن با هیچگونه نقص آناتومیکی همراهی ندارد. پیچ‌خوردگی در بالغین به طور معمول در نوجوانی رخ می‌دهد و با بروز ناگهانی درد در بیضه تظاهر می‌کند. برخلاف پیچ‌خوردگی نوزادی، پیچ‌خوردگی در بالغین ناشی از یک نقص

1- torsion

2- Bell clapper

جدول ۱-۱۷. خلاصه‌ای از تومورهای بیضه

تومور	اوج سن بیماران (سال)	ریخت‌شناسی	نشانگر(های) تومور
سمینوم	۴۰-۵۰	صفحات سلول‌های یکنواخت چندوجهی با سیتوپلاسم روشن، حضور لنفوسیت‌ها در استروما	در ۱۰٪ بیماران hCG افزایش یافته است
کارسینوم رویانی	۲۰-۳۰	سلول‌های پلئومورف با تمایز اندک به شکل طناب‌ها، صفحات یا ساختارهای پاپیلری، اغلب موارد حاوی تعدادی از سلول‌های کیسه زرده و کوریوکارسینوم هستند	منفی (در مورد کارسینوم رویانی خالص)
تومور کیسه زرده	۳	سلول‌های شبه‌اندوتلیوم، مکعبی یا استوانه‌ای با تمایز اندک	در ۹۰٪ بیماران AFP افزایش یافته است
کوریوکارسینوم	۲۰-۳۰	سیتوتروفوبلاست و سن‌سیشیوتروفوبلاست بدون تشکیل پرز	در ۱۰۰٪ بیماران hCG افزایش یافته است
تراتوم	همه سنین	بافت‌هایی با منشأ هر سه لایه سلول زایا با درجات مختلف تمایز	منفی (در مورد تراتوم‌های خالص)
تومورهای مختلط	۱۵-۳۰	متغیر، به ترکیب آن بستگی دارد. معمولاً شامل تراتوم و کارسینوم رویانی است	در ۹۰ درصد بیماران hCG و AFP افزایش یافته است.

AFP: آلفا فیتوپروتئین، hCG: گنادوتروپین جفتی انسان.

اسپرماتوسیتیک (بعداً توضیح داده می‌شود) افتراق داد. این تومورها ۵۰٪ نئوپلاسم‌های سلول زایای بیضه را تشکیل می‌دهند و از نظر بافت‌شناسی مشابه دیس‌ژرمینوم‌های تخمدان و ژرمینوم‌های دستگاه عصبی مرکزی و سایر مناطق خارج گنادی می‌باشند.

ریخت‌شناسی

نمای بافت‌شناسی تومورهای سلول زایا ممکن است خالص (یعنی متشکل از یک نوع بافت‌شناسی منفرد) یا مخلوط (در ۴۰٪ موارد) باشد. سمینوم‌ها تومورهایی، نرم، با حدود مشخص و به رنگ سفید - خاکستری هستند که از سطح برش بیضه درگیر برآمده می‌شوند (شکل ۳-۱۷). تومورهای بزرگ ممکن است دارای کانون‌هایی از نکروز انعقادی معمولاً بدون خونریزی باشند. از نظر میکروسکوپی سمینوم از سلول‌های بزرگ یک شکل با حدود سلولی مشخص، سیتوپلاسم شفاف و غنی از گلیکوژن و هسته گرد با هستک برجسته تشکیل شده است (شکل ۴-۱۷).

افزایش مشخص خطر نئوپلاسم در بیضه سمت مقابل همراه است. یک ایزوکروموزوم بازوی کوتاه کروموزوم ۱۲، i(12p)، در واقع در تمام تومورهای سلول زایا بدون توجه به نوع بافت‌شناسی آنها یافت شده است. ژن‌هایی که در اثر این ناهنجاری کروموزومی دچار اختلالات تنظیمی می‌شوند و نیز سایر جهش‌هایی که در بیماری‌زایی تومورهای سلول زایا نقش دارند در دست تحقیق می‌باشند.

اکثر تومورهای بیضه در مردان بالغ از ضایعات درجایی به عنوان نئوپلازی داخل توبولی سلول زایا، منشأ می‌گیرند. این ضایعات در مواردی که با افزایش خطر بروز تومورهای سلول زایا همراهند (مثل کریپتورکیدیسم و دیس‌ژنزی گنادها) دیده می‌شوند. تقریباً در تمام موارد، ضایعات درجا در بافت‌های ظاهراً طبیعی بیضه مجاور تومورهای سلول زایا، دیده می‌شوند.

تومورهای سلول زایای بیضه به دو دسته تومورهای سلول زایای سمینومی و غیرسمینومی طبقه‌بندی می‌شوند (جدول ۱-۱۷). سمینوم‌ها، گاهی اوقات سمینوم "کلاسیک" نیز نامیده می‌شوند، تا بتوان آنها را از اشکال نادرتر سمینوم

پاپیلاهایی را تشکیل می‌دهند (شکل ۷-۱۷). یک ویژگی برجستهٔ تومور حضور ساختمان‌هایی مشابه گلوبول‌های اولیه است که اجسام شیلر - دوال^(۲) نامیده می‌شوند. تومور غالباً دارای گلوبول‌های ائوزینوفیلی هیالینی است که با روش‌های ایمونوهیستوشیمی می‌توان آلفا یک آنتی‌تریپسین و آلفا فیتوپروئتین (AFP) را در آنها نشان داد. همان طور که بعداً خواهیم گفت، AFP در سرم نیز قابل شناسایی است.

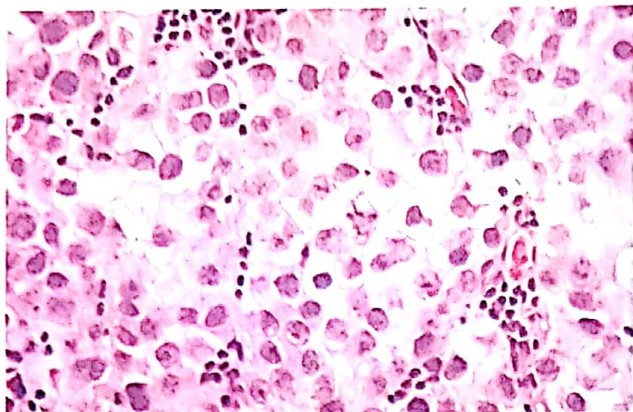
کوریوکارسینوم‌ها تومورهایی هستند که در آنها سلول‌های زایای نئوپلاسمی چندظرفیتی به سمت سلول‌های تروفوبلاست تمایز می‌یابند. در نمای ظاهری، تومورهای اولیه اغلب کوچک و غیرقابل لمس می‌باشند، حتی اگر متاستازهای سیستمیک وسیع وجود داشته باشد. در بررسی میکروسکوپی، کوریوکارسینوم‌ها از صفحات سلول‌های مکعبی کوچک تشکیل شده‌اند که به طور نامنظم با سلول‌های سن‌سیشیال ائوزینوفیلی بزرگ با هسته‌های متعدد، تیره و پلئومورف، مخلوط یا احاطه گردیده‌اند. این سلول‌ها به ترتیب نمایانگر تمایز به سمت سیتوتروفوبلاست و سن‌سیشیوتروفوبلاست می‌باشند (شکل ۸-۱۷). HCG درون سن‌سیشیوتروفوبلاست‌ها با رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی قابل تشخیص بوده و در سرم افزایش می‌یابد.

تراتوم‌ها تومورهایی هستند که در آنها سلول‌های زایای نئوپلاسمی در مسیر سلول‌های سوماتیک تمایز می‌یابند. این تومورها، توده‌های سفتی را تشکیل می‌دهند که سطح برش آنها حاوی کیست و مناطق غضروفی می‌باشد. آنها ممکن است در هر سنی از شیرخوارگی تا بزرگسالی روی دهند. اشکال خالص تراتوم در شیرخواران و کودکان بسیار شایعند به طوری که از لحاظ فراوانی پس از تومورهای کیسه زرده در مقام دوم قرار می‌گیرند. در بالغین تراتوم‌های خالص نادرند و ۲ تا ۳ درصد تومورهای سلول زایا را تشکیل می‌دهند. آنها نیز همانند کارسینوم‌های رویانی به صورت مخلوط با سایر انواع بافت‌شناسی مشاهده می‌شوند. تراتوم‌ها مجموعه ناهمگون و درهم و برهمی از سلول‌های تمایز یافته یا ساختارهای ارگانوئیدی نظیر بافت عصبی، الیاف عضلانی، جزیایر غضروفی، دسته‌های پوشش سنگفرشی، ساختمان‌هایی شبیه به غده تیروئید، پوشش برونشی و اجزایی از دیواره روده یا ماده مغزی می‌باشند که همگی در یک بستر فیبرو یا میگزوئید قرار گرفته‌اند (شکل ۹-۱۷). این

سلول‌ها اغلب به صورت لوب‌های کوچکی قرار گرفته‌اند که با دیواره‌های فیبروزه از هم جدا می‌شوند. معمولاً ارتشاح لنفوسیتی وجود دارد که گاهی مواقع سلول‌های نئوپلاسمی را می‌پوشاند. در سمینوم ممکن است واکنش گرانولومایی ناواضحی نیز وجود داشته باشد. تقریباً در ۱۵ درصد موارد سن‌سیشیوتروفوبلاست‌ها نیز حضور دارند که منشأ افزایش خفیف سطح سرمی hCG در برخی مردان مبتلا به سمینوم خالص محسوب می‌شوند. حضور آنها تأثیری در پیش‌آگهی ندارد. سمینوم اسپرما توستیتی اگرچه تشابه اسمی با سمینوم دارد ولی از نظر بالینی و بافت‌شناسی یک تشخیص مجزا است. این تومور، ناشایع بوده و در سنین بسیار بالاتر نسبت به سایر تومورهای بیضه رخ می‌دهد. بیماران مبتلا عمدتاً بالای ۶۵ سال هستند. سمینوم‌های اسپرما توستیتی برخلاف سمینوم‌های کلاسیک فاقد ارتشاح لنفوسیتی، گرانولوم و سن‌سیشیوتروفوبلاست هستند؛ با سایر انواع بافت‌شناسی تومورهای سلول زایا آمیخته نشده‌اند؛ با نئوپلازی داخل توبولی سلول زایا همراه نیستند و متاستاز نمی‌دهند. معمولاً تومور از سلول‌های چندوجهی با اندازه‌های مختلف تشکیل شده است که به شکل ندول‌ها یا صفحاتی قرار گرفته‌اند.

کارسینومهای رویانی^(۱) توده‌های مهاجم با حدود نامشخص و حاوی کانون‌های نکروز و خونریزی می‌باشند (شکل ۵-۱۷). ضایعهٔ اولیه حتی در بیماران مبتلا به متاستازهای سیستمیک، ممکن است کوچک باشد. سلول‌های تومور، بزرگ بوده و ظاهری ابتدایی با سیتوپلاسم بازوفیل، حدود سلولی نامشخص و هسته بزرگ با هستک‌های برجسته دارند. سلول‌های نئوپلاسمی ممکن است به صورت صفحات توپر و تمایز نیافته‌ای قرار گرفته یا ساختارهای غده‌ای اولیه یا پاپیلاهای نامنظم داشته باشند (شکل ۶-۱۷). در اکثر موارد، سلول‌های مشخصه سایر تومورهای سلول زایا (مانند تومور کیسه زرده، تراتوم، کوریوکارسینوم) با مناطق رویانی مخلوط شده‌اند. کارسینوم رویانی خالص تنها ۲ تا ۳ درصد کل تومورهای سلول زایای بیضه را تشکیل می‌دهد.

تومور کیسه زرده شایع‌ترین نئوپلاسم اولیه بیضه در کودکان زیر ۳ سال می‌باشد و در این گروه سنی پیش‌آگهی خوبی دارد. در بالغین تومور کیسه زرده غالباً به همراه کارسینوم رویانی دیده می‌شود. در بررسی ظاهری، این تومورها اغلب بزرگ بوده و ممکن است حدود کاملاً مشخصی داشته باشند. از نظر بافت‌شناسی سلول‌های پوششی کوتاه مکعبی تا استوانه‌ای، کیست‌های کوچک، نماهای متخلخل (رتیکولار)، صفحات سلولی، غدد و



شکل ۴-۱۷. سمنوم بیضه. در ارزیابی میکروسکوپی سلول‌های بزرگ با حدود سلولی مشخص، هسته‌های رنگ پریده، هستک واضح و ارتشاح لنفوسیتی پراکنده دیده می‌شود.



شکل ۳-۱۷. سمنوم بیضه که به صورت توده یکنواخت، گوشتی، رنگ پریده و دارای حدود مشخص دیده می‌شود.

برابر یک توده توپر بیضه ارکیکتومی رادیکال است که براساس احتمال بدخیمی انجام می‌گیرد. بعضی تومورها مخصوصاً نئوپلاسم‌های سلول زایای غیرسمنومی ممکن است در زمان تشخیص بدون داشتن یک ضایعه قابل لمس در بیضه، دارای متاستاز گسترده‌ای باشند.

سمنوم‌ها و تومورهای غیرسمنومی رفتار و سیر بالینی متفاوتی دارند. سمنوم‌ها اغلب تا مدت‌های طولانی محدود به بیضه می‌مانند و ممکن است قبل از تشخیص به اندازه قابل ملاحظه‌ای برسند. متاستازها معمولاً در گره‌های لنفاوی ایلایک و پارائورت مخصوصاً در ناحیه کمری فوقانی دیده می‌شوند. متاستازهای خونی در مراحل انتهایی سیر بیماری اتفاق می‌افتند. برعکس، نئوپلاسم‌های سلول زایای غیرسمنومی زودتر متاستاز می‌دهند (هم از طریق لنف و هم از طریق خون). متاستازهای خونی به کبد و ریه‌ها شایع می‌باشد. ضایعات متاستازی ممکن است مشابه تومور اولیه بیضه بوده و یا حاوی عناصری از سایر تومورهای سلول زایا باشند.

اندازه‌گیری نشانگرهای توموری که توسط تومورهای سلول زایا ترشح می‌شوند، به دو دلیل اهمیت دارند. این نشانگرها (که در جدول ۱-۱۷ همراه با برخی ویژگی‌های مهم بالینی و ریخت‌شناسی به طور خلاصه بیان شده‌اند) از نظر تشخیصی کمک کننده‌اند ولی نقش ارزشمندتری در پیگیری پاسخ تومور به درمان پس از اثبات تشخیص دارند. گنادوتروپین کوریونی انسان (hCG) همیشه در مبتلایان به کوریوکارسینوم بالا می‌رود ولی همان طور که ذکر شد ممکن است در افراد مبتلا به سایر تومورهای سلول زایا که حاوی سلول‌های

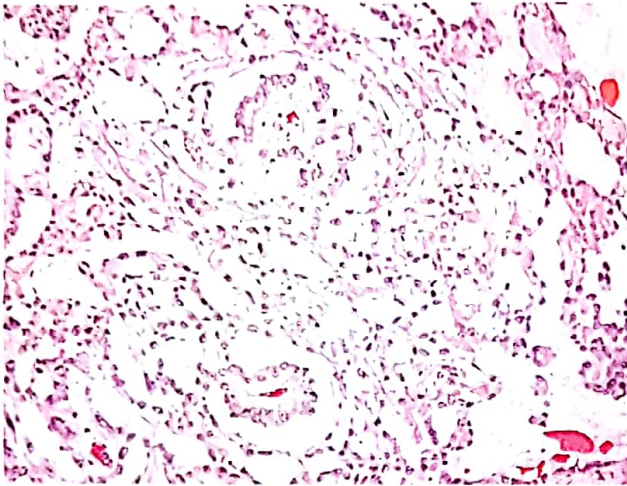
عناصر ممکن است بالغ (شبه بافت‌های مختلف در بالغین) یا نابالغ (دارای ویژگی‌های بافت‌شناسی بافت‌های جنینی یا رویانی) باشند. در افراد مذکر قبل از سن بلوغ تراتوم‌ها به طور معمول خوش خیم هستند در حالی که پس از بلوغ بدخیم بوده و بدون توجه به اینکه حاوی عناصر بالغ یا نابالغ باشند، قابلیت متاستاز دارند.

کیست‌های درموئید و کیست‌های اپیدرموئید که در تخمدان شایعند (فصل ۱۸) در بیضه نادر می‌باشند. این تومورها نباید جزء تراتوم‌ها محسوب شوند زیرا آنها صرف نظر از سن بیمار همیشه خوش خیم هستند.

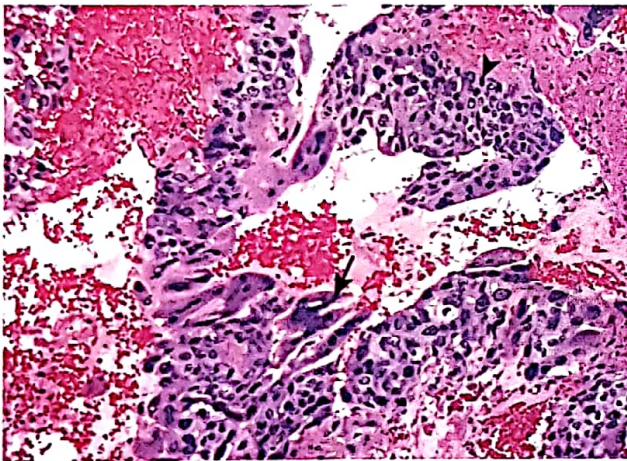
بندرت ممکن است تومورهای غیرسلول زایا در تراتوم‌ها ایجاد شوند. این پدیده «تراتوم با تغییر شکل بدخیم» نامیده می‌شود. این نئوپلاسم‌ها ممکن است به شکل یک کانون از کارسینوم سلول سنگفرشی، آدنوکارسینوم مترشحه موسین یا سارکوم باشند. اهمیت بدخیمی‌های غیرسلول زایا با منشأ تراتوم در این است که وقتی جزء غیرسلول زایا به خارج از بیضه گسترش می‌یابد، به شیمی‌درمانی پاسخ نمی‌دهد. بنابراین تنها زمانی که متاستازها به طور موضعی قابل برداشت باشند، امید بهبودی وجود دارد.

ویژگی‌های بالینی

مبتلایان به نئوپلاسم‌های سلول زایای بیضه اغلب با یک توده بدون درد بیضه، مراجعه می‌کنند که (برخلاف بزرگی ناشی از هیدروسل) نور را از خود عبور نمی‌دهد. بیوپسی از یک نئوپلاسم بیضه با خطر پارگی تومور همراه است که برداشت پوست بیضه را علاوه بر ارکیکتومی الزامی می‌سازد، بنابراین اقدام استاندارد در

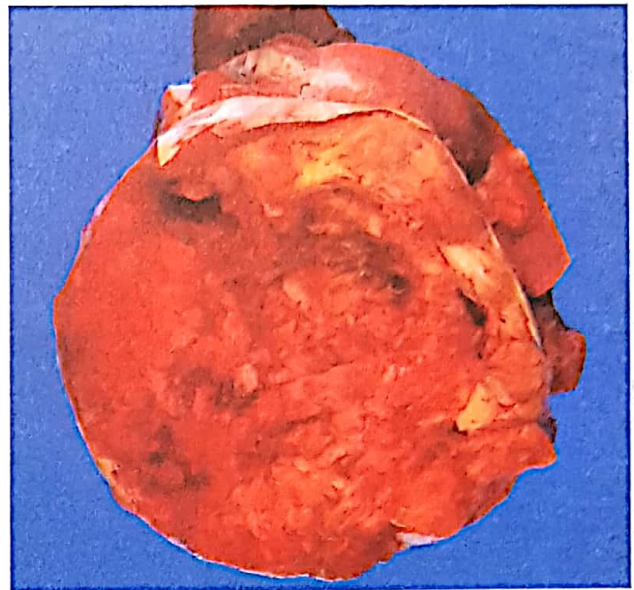


شکل ۷-۱۷. تومور کیسه زرده که در آن مناطقی با قوام شل، بافت میکروکیستی و ساختمان‌های پاپیلاری مشابه گلومرول در حال تکامل (اجسام شیلر - دوال) دیده می‌شود.

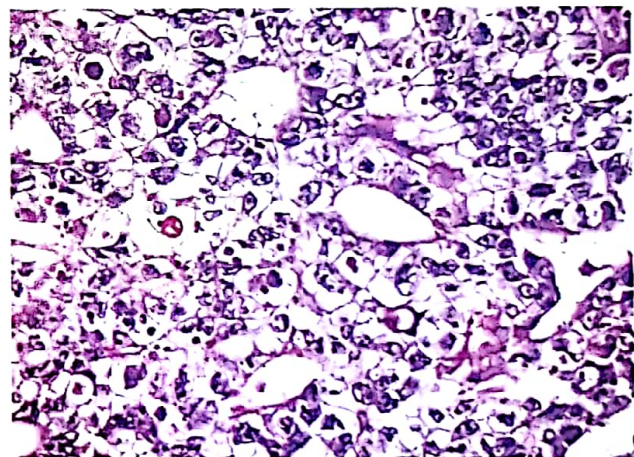


شکل ۸-۱۷. کوریوکارسینوم. سلول‌های سیتوتروفوبلاستی با هسته‌های مرکزی (رأس پیکان‌ها، بالا و راست) و سلول‌های سن‌سیشیوتروفوبلاستی با هسته‌های تیره متعدد درون سیتوپلاسم اتوزینوفیلی (پیکان، وسط تصویر) مشاهده می‌شوند. خونریزی و نکروز برجسته می‌باشد.

متاستازهای گسترده هفت بار برنده مسابقات نفس‌گیر دوچرخه‌سواری "تور دو فرانس" شد. سمنوم، که نسبت به اشعه بسیار حساس است و مدت زمان طولانی به صورت موضعی باقی می‌ماند، بهترین پیش‌آگهی را دارد. بیش از ۹۵٪ بیماران در مراحل اولیه بیماری قابل درمان می‌باشند. در بین تومورهای سلول زایای غیرسمنومی، نوع بافت‌شناسی تومور پیش‌آگهی را چندان تحت تأثیر قرار نمی‌دهد و بنابراین اینها در یک گروه واحد تحت درمان قرار می‌گیرند. تقریباً در ۹۰٪ بیماران با شیمی‌درمانی شدید بیماری به طور کامل خاموش می‌شود و اکثر

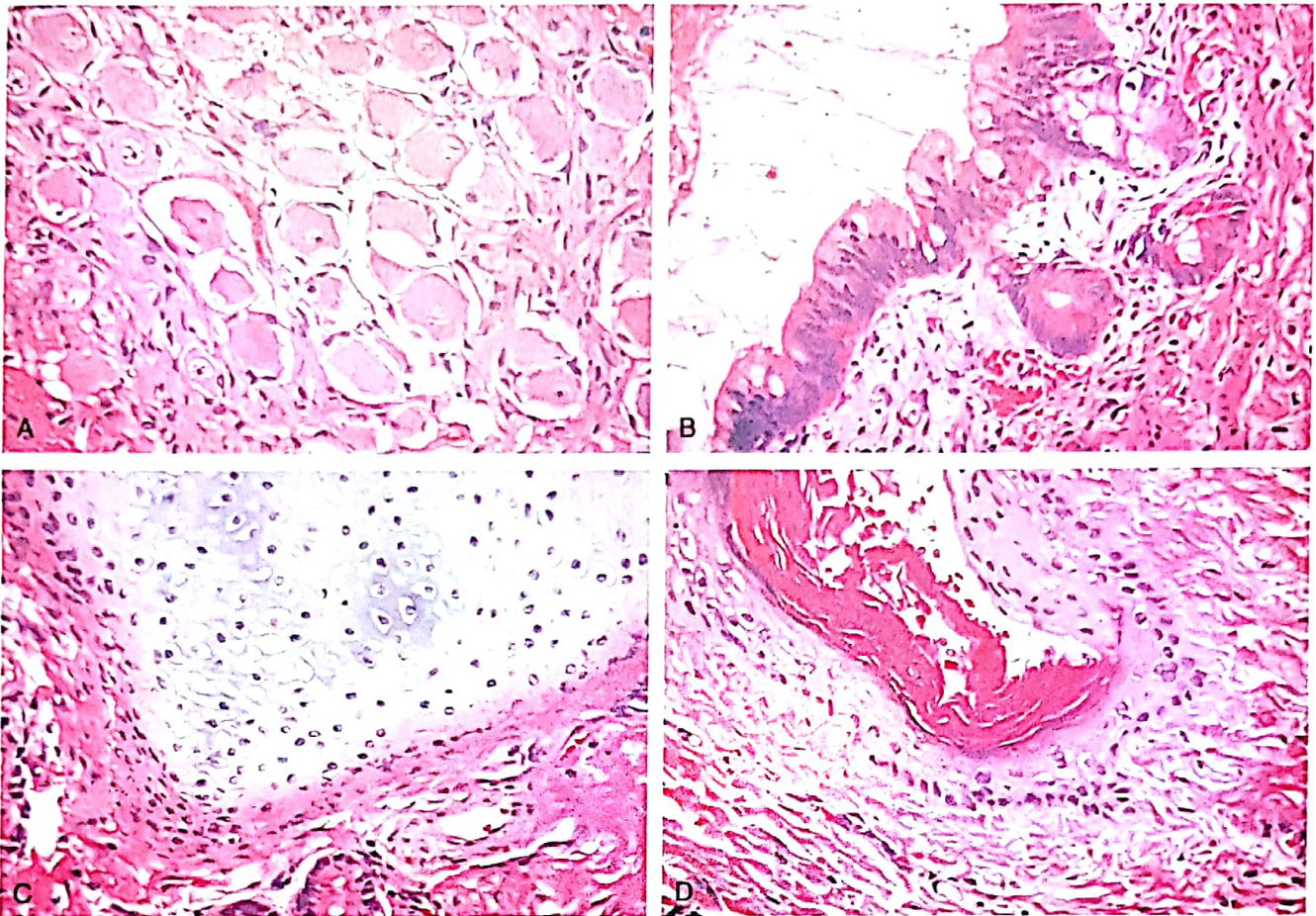


شکل ۵-۱۷. کارسینوم رویانی. این تومور برعکس سمنوم که در شکل ۳-۱۷ نشان داده شده است، یک توده خونریزی دهنده می‌باشد.



شکل ۶-۱۷. کارسینوم رویانی. به صفحات سلول‌های تمایز نیافته و ساختارهای شبه غددی ابتدایی توجه کنید. هسته‌ها بزرگ و پررنگ هستند.

سن‌سیشیوتروفوبلاست و فاقد سیتوتروفوبلاست باشند نیز مختصراً افزایش یابد. افزایش آلفا فیتوپروتئین در زمینه یک نئوپلاسم بیضه نمایانگر وجود یک جزء تومور کیسه زرده است. سطح لاکتات دهیدروژناز (LDH) با حجم تومور ارتباط دارد. درمان نئوپلاسم‌های سلول زایای بیضه یک داستان موفقیت‌آمیز در شیمی‌درمانی سرطان است. گرچه حدود ۸۰۰۰ مورد جدید سرطان بیضه هر سال در ایالات متحده روی می‌دهد ولی کمتر از ۴۰۰ مورد در اثر این بیماری می‌میرند. در واقع Lance Armstrong بعد از درمان سرطان بیضه با



شکل ۹-۱۷. تراتوم. تراتوم‌های بیضه‌ای دارای سلول‌های بالغ از رده‌اندودرم، مزودرم و اکتودرم می‌باشند. A-D: چهار کانون مختلف از یک تومور حاوی عناصر عصبی (اکتودرمی)، غددی (اندودرمی) (B)، غضروفی (مزودرمی) (C) و پوشش سنگفرشی (D) می‌باشند.

سلول زایا عبارتند از سمنیوم، کارسینوم رویانی، تومورهای کیسه زرده، کوریوکارسینوم و تراتوم. تومورهای مختلط از بیش از یک جزء تشکیل شده‌اند که معمولاً کارسینوم رویانی، تراتوم و تومور کیسه زرده می‌باشند.

● از نظر بالینی تومورهای بیضه را می‌توان به دو گروه تقسیم کرد: سمنیوم‌ها و تومورهای غیرسمنیومی. سمنیوم‌ها تا مدت‌ها محدود به بیضه مانده و بیشتر به گره‌های پاراآئورت گسترش می‌یابند. متاستاز دوردست در آنها نادر است. تومورهای غیرسمنیومی زودتر هم از طریق لنفاوی و هم از طریق عروق خونی انتشار پیدا می‌کنند.

● hCG توسط سن سیشیوتروفوبلاست‌ها تولید شده و همیشه در بیماران مبتلا به کوریوکارسینوم و سمنیوم‌های حاوی سن سیشیوتروفوبلاست بالاست. AFP هنگامی افزایش می‌یابد که یک جزء تومور کیسه زرده وجود داشته باشد.

آنها کاملاً بهبود می‌یابند. کوریوکارسینوم خالص پیش‌آگهی نامطلوبی دارد. با این وجود اگر جزء کوچکی از یک تومور سلول زایای مختلط را تشکیل دهد پیش‌آگهی را به آن میزان ضعیف نمی‌سازد. در تمام تومورهای بیضه، عود بیماری به طور معمول به شکل متاستاز و اغلب در دو سال اول پس از درمان رخ می‌دهد.

خلاصه

تومورهای بیضه

- تومورهای بیضه شایع‌ترین علت بزرگی بدون درد بیضه می‌باشند. شیوع این تومورها در همراهی با بیضه نزول نیافته و در دیس‌ژنزی بیضه بیشتر است.
- سلول‌های زایا منشأ ۹۵٪ تومورهای بیضه بوده و باقی آنها از سلول‌های سرتولی یا لیدیک منشأ می‌گیرند. تومورهای سلول زایا ممکن است یک طرح بافت‌شناسی منفرد (۶۰٪ موارد) یا طرح‌های مختلط (۴۰٪ موارد) داشته باشند.
- شایع‌ترین طرح‌های بافت‌شناسی «خالص» تومورهای

پروستات

مجاری و آسینی‌های پاره شده رخ می‌دهد. گرانولوم‌های پروستاتی پس از جراحی نیز ممکن است ایجاد شوند.

ویژگی‌های بالینی

پروستاتیت حاد باکتریایی از نظر بالینی با تب، لرز و سوزش ادرار همراه است و ممکن است توسط سپسیس عارضه‌دار شود. در معاینه رکتال پروستات شدیداً حساس و دردناک است. پروستاتیت مزمن باکتریایی معمولاً با عفونت‌های راجعه دستگاه ادراری همراه می‌باشد که در فواصل آنها دوره‌های بدون علامت وجود دارد. تظاهرات آن ممکن است شامل درد قسمت تحتانی کمر، سوزش ادرار و احساس ناراحتی در پرنه و ناحیه سوپراپوبیک باشد. هم پروستاتیت حاد باکتریایی و هم پروستاتیت مزمن باکتریایی توسط آنتی‌بیوتیک‌ها تحت درمان قرار می‌گیرند. تشخیص پروستاتیت مزمن غیرباکتریایی (سندرم درد مزمن لگنی) مشکل است و نیازمند تکمیل پرسشنامه اندکس نشانه‌های پروستاتیت مزمن NIH توسط بیمار، معاینه انگشتی رکتوم، آنالیز ادراری و جمع‌آوری نمونه‌های متوالی ادرار و مایع پروستاتی، قبل، در حین و بعد از ماساژ پروستات می‌باشد. این روش جمع‌آوری نمونه مانع از انتقال آلودگی از مثانه و پیشابراه شده و جهت اثبات التهاب پروستات (حضور لکوسیت‌ها) در غیاب عفونت به کار می‌رود. درمان شناخته شده‌ای برای سندرم درد مزمن لگنی وجود ندارد.

خلاصه

پروستاتیت

- پروستاتیت باکتریایی ممکن است حاد یا مزمن باشد که ارگانیسم مسبب آن معمولاً *E. coli* یا سایر باسیل‌های گرم منفی است.
- پروستاتیت مزمن غیرباکتریایی (که سندرم درد مزمن لگنی نیز نامیده می‌شود) علی‌رغم اشتراک علائم با پروستاتیت مزمن باکتریایی اتیولوژی نامعلومی دارد و به آنتی‌بیوتیک‌ها پاسخ نمی‌دهد.
- پروستاتیت گرانولوماتو اتیولوژی چندعاملی دارد و عوامل عفونی و غیرعفونی در ایجاد آن دخیلند.

هیپرپلازی خوش خیم پروستات (هیپرپلازی ندولار)

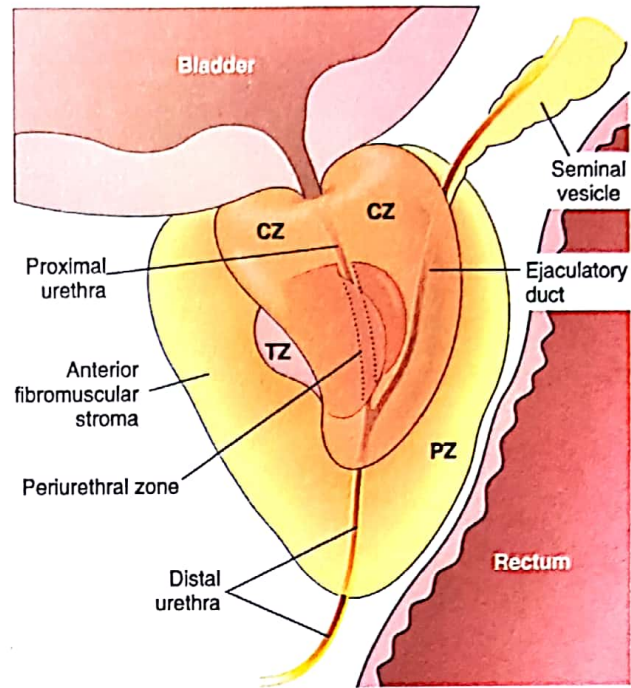
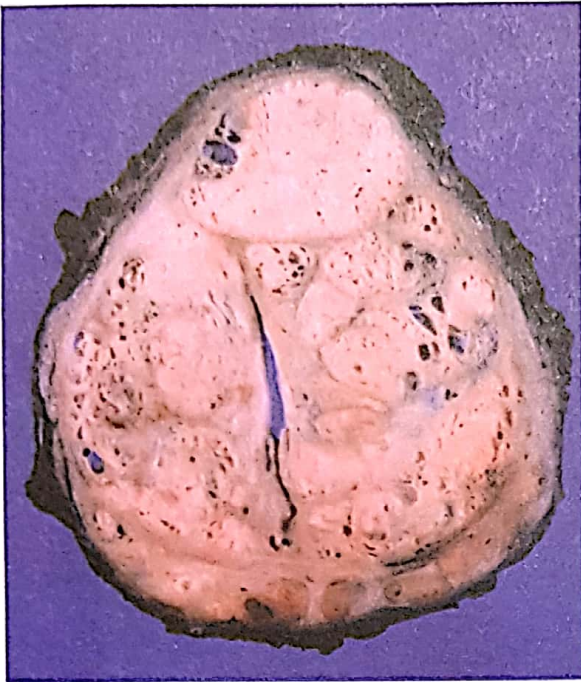
هیپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH) یکی از اختلالات بسیار شایع پروستات است. این حالت در تعداد قابل توجهی از مردان ۴۰ ساله دیده می‌شود و میزان شیوع آن به صورت

پروستات از نظر بیولوژیک به چند ناحیه مجزا تقسیم می‌شود که مهم‌ترین آنها ناحیه محیطی و ناحیه بینابینی می‌باشند (شکل ۱۰-۱۷). نوع ضایعات تکثیری در هر ناحیه متفاوت است. به عنوان مثال اکثر ضایعات هیپرپلاستیک در ناحیه بینابینی داخلی ایجاد می‌شوند در حالی که بیشتر کارسینوم‌ها (۷۰ تا ۸۰ درصد) از قسمت‌های محیطی منشأ می‌گیرند. پروستات طبیعی حاوی غددهای با دو لایه سلول است: یک لایه سلولی سطح قاعده‌ای و یک لایه سلول استوانه‌ای ترشحی در روی آن. استرومای احاطه‌کننده غدد پروستاتی حاوی مخلوطی از عضله صاف و بافت فیبرو می‌باشد. پروستات توسط اختلالات عفونی، التهابی، هیپرپلاستیک و نئوپلاستیک درگیر می‌شود که از این میان سرطان پروستات بیشترین اهمیت بالینی را دارد.

پروستاتیت

پروستاتیت به چهار دسته تقسیم‌بندی می‌شود: (۱) پروستاتیت حاد باکتریایی (۲ تا ۵ درصد موارد) توسط همان ارگانیسم‌هایی ایجاد می‌شود که عامل سایر عفونت‌های حاد دستگاه ادراری هستند. (۲) پروستاتیت مزمن باکتریایی (۲ تا ۵ درصد موارد) نیز در اثر پاتوژن‌های ادراری معمول ایجاد می‌گردد. (۳) پروستاتیت مزمن غیرباکتریایی یا سندرم درد مزمن لگنی (۹۰ تا ۹۵ درصد موارد) که در آن علی‌رغم وجود علائم موضعی هیچ پاتوژن ادراری شناسایی نمی‌شود و (۴) پروستاتیت التهابی بدون علامت (با میزان بروز نامشخص) که با شناسایی تصادفی لکوسیت‌ها در ترشحات پروستات بدون حضور پاتوژن‌های ادراری همراه است.

معمولاً پروستات در آقایان دچار علائم پروستاتیت حاد یا مزمن تحت بیوپسی قرار نمی‌گیرد زیرا یافته‌ها اغلب غیراختصاصی بوده و در درمان بیمار کمک‌کننده نیستند. مورد استثناء عبارت است از بیماران دچار پروستاتیت گرانولوماتو که در آنها ممکن است یک اتیولوژی اختصاصی به اثبات برسد. در ایالات متحده شایع‌ترین علت آن تلقیح باسیل کالمت - گرین (BCG) به داخل مثانه جهت درمان کانسر سطحی مثانه می‌باشد. BCG یک سویه سلی تضعیف شده است که تابلوی بافت‌شناسی غیرقابل افتراق از سل در پروستات ایجاد می‌کند. سل منتشر پروستات در جوامع غربی نادر است. پروستاتیت گرانولوماتوز قارچی به طور معمول تنها در میزبان‌های دچار نقص ایمنی مشاهده می‌شود. پروستاتیت گرانولوماتوز غیراختصاصی نسبتاً شایع بوده و در واکنش به ترشحات با منشأ



شکل ۱۱-۱۷. هیپرپلازی ندولار پروستات. ندول‌های با حدود مشخص، پیشابراه را فشرده کرده و آن را تبدیل به یک مجرای شکاف مانند می‌کنند.

ریخت شناسی

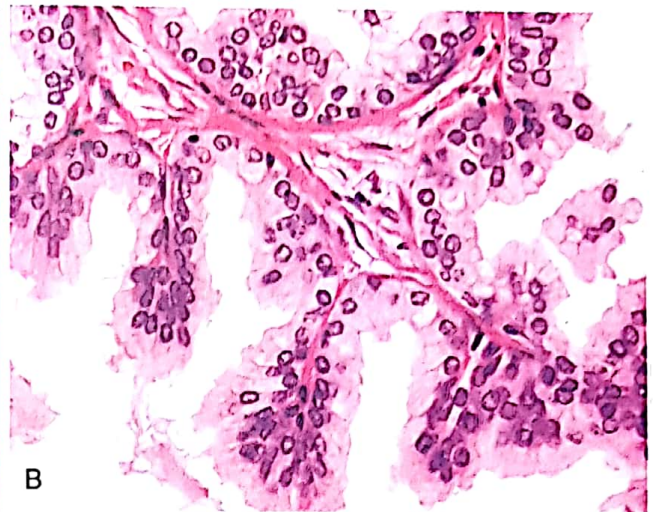
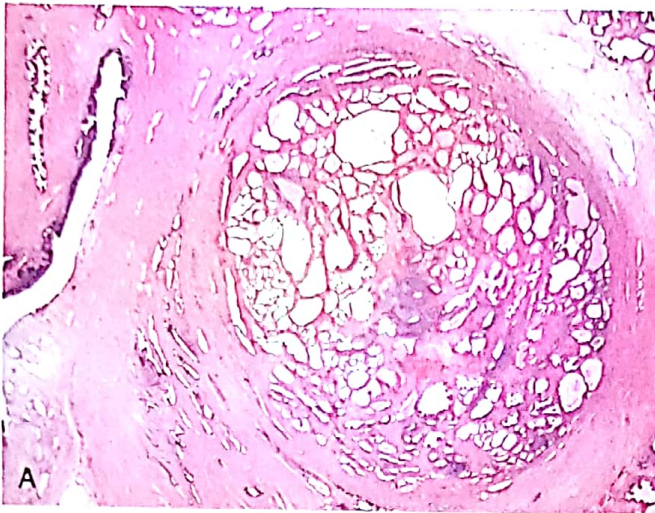
BPH تقریباً همیشه در قسمت داخلی ناحیه بینابینی پروستات رخ می‌دهد. پروستات مبتلا بزرگ شده، وزن آن به طور معمول بین ۶۰ تا ۱۰۰ گرم می‌باشد و دارای ندول‌های متعددی با حدود نسبتاً مشخص است که از سطح برش برجسته شده‌اند (شکل ۱۱-۱۷). ندول‌ها ممکن است توپر بوده یا حاوی فضاهای کیستی باشند که این فضاهای کیستی همان اجزاء غددی متسع هستند. پیشابراه اغلب توسط ندول‌های هیپرپلاستیک فشرده می‌شود و به شکل یک شکاف باریک در می‌آید. در بعضی موارد، اجزاء غددی و استرومایی هیپرپلاستیک که درست در زیر پوشش قسمت پروگزیمال پیشابراه پروستاتی قرار گرفته‌اند، ممکن است به داخل مجرای مثانه برجسته شوند و با ایجاد توده‌ای پایه‌دار باعث انسداد پیشابراه از نوع توپ - دریچه‌ای گردند.

از نظر میکروسکوپی، ندول‌های هیپرپلاستیک از میزان متغیری از اجزاء تکثیر یافته غددی و استرومای فیبری عضلانی تشکیل شده‌اند. غدد هیپرپلاستیک توسط سلول‌های پوششی بلند استوانه‌ای و یک لایه محیطی از سلول‌های قاعده‌ای مسطح پوشیده شده‌اند (شکل ۱۲-۱۷). مجرای غدد اغلب حاوی ترشحات پروتئینی و تغلیظ شده‌ای است که اجسام آمیلاسه^(۱) نامیده می‌شوند.

شکل ۱۰-۱۷. پروستات بالغین. پروستات طبیعی دارای چندین منطقه مجزا شامل یک منطقه مرکزی (CZ)، یک منطقه محیطی (PZ)، یک منطقه بینابینی (TZ) و یک منطقه دور پیشابراهی می‌باشد. بیشتر کارسینوم‌ها از غدد محیطی آن منشأ گرفته و اغلب در طی معاینه انگشتی رکتوم لمس می‌شوند. برعکس، هیپرپلازی ندولار اغلب از غدد مرکزی منشأ گرفته و احتمال ایجاد انسداد ادراری در مراحل اولیه آن بیش از کارسینوم است.

پیشروندهای با افزایش سن بالا می‌رود، به طوری که در دهه هشتم به ۹۰٪ می‌رسد. BPH با تکثیر اجزاء استرومایی و پوششی و در نتیجه بزرگ شدن غده مشخص می‌شود و گاهی اوقات باعث انسداد مسیر ادراری می‌گردد. هر چند که علت BPH کاملاً شناخته شده نیست، واضح است که رشد وابسته به آندروژن عناصر استرومایی و غددی نقش محوری در ایجاد آن دارد. BPH در مردانی که قبل از بلوغ اخته شده‌اند و نیز در مردانی که به دلیل بیماری‌های ژنتیکی عملکرد آندروژن در آنها متوقف شده است، دیده نمی‌شود. دی‌هیدروتستوسترون (DHT)، واسطه نهایی رشد پروستات، از تستوسترون در گردش توسط عمل آنزیم ۵ آلفا ردوکتاز نوع ۲ در پروستات ساخته می‌شود. DHT به گیرنده‌های هسته‌ای آندروژن متصل می‌شود و آنها بیان ژن‌های حامی بقا و رشد پوشش و سلول‌های استرومایی پروستات را تنظیم می‌کنند. گرچه تستوسترون نیز می‌تواند به گیرنده‌های آندروژن متصل شده و رشد را تحریک کند ولی DHT ۱۰ برابر قوی‌تر است. نشانه‌های بالینی انسداد دستگاه ادراری تحتانی ناشی از بزرگی پروستات ممکن است در اثر انقباض عضلات صاف پروستات توسط گیرنده‌های α_1 آدرنرژیک تشدید شود.

1- corpora amylacea



شکل ۱۲-۱۷. هیپرپلازی ندولار پروستات. (A) در تصویر با بزرگ‌نمایی کم یک ندول با حدود مشخص در سمت راست و قسمتی از پیشابراه در سمت چپ تصویر دیده می‌شود. در سایر موارد هیپرپلازی ندولار، ندولاریته اکثراً در اثر تکثیر اجزاء استرومایی ایجاد می‌شود تا اجزاء غددی. (B) تصویر با بزرگ‌نمایی بالاتر، ریخت‌شناسی غدد هیپرپلاستیک را نشان می‌دهد که بزرگ بوده و چین‌خوردگی‌های پاپیلری در داخلشان مشاهده می‌شود.

خلاصه

هیپرپلازی خوش خیم پروستات

- BPH با تکثیر خوش خیم اجزاء استرومایی و غددی مشخص می‌شود. DHT (یک آندروژن مشتق از تستوسترون) محرک هورمونی اصلی تکثیر می‌باشد.
- BPH معمولاً ناحیه داخلی دور پیشابراه را درگیر کرده و ندول‌هایی ایجاد می‌کند که پیشابراه پروستاتی را تحت فشار قرار می‌دهند. در بررسی میکروسکوپی ندول‌ها حاوی نسبت متغیری از استروما و غدد می‌باشند. غدد هیپرپلاستیک توسط دو لایه سلولی مفروش شده‌اند: یک لایه استوانه‌ای داخلی و یک لایه خارجی متشکل از سلول‌های مسطح قاعده‌ای.
- علائم و نشانه‌های بالینی در ۱۰٪ بیماران گزارش می‌شود که عبارتند از تأخیر ادرار، تعجیل در ادرار کردن، شب‌ادراری و جریان ضعیف ادرار. انسداد مزمن بیمار را مستعد عفونت‌های راجعه مجاری ادراری می‌کند. ممکن است انسداد ادراری حاد نیز رخ دهد.

کارسینوم پروستات

آدنوکارسینوم پروستات عمدتاً در مردان بالای ۵۰ سال روی می‌دهد و شایع‌ترین شکل سرطان در مردان می‌باشد، به طوری که ۲۵٪ موارد سرطان را در مردان ایالات متحده در سال ۲۰۰۹

سیر بالینی

تظاهرات بالینی هیپرپلازی پروستات فقط در حدود ۱۰٪ مردان دارای شواهد آسیب‌شناسی BPH دیده می‌شود. از آنجا که BPH بیشتر قسمت‌های داخلی پروستات را مبتلا می‌کند، شایع‌ترین تظاهر آن مربوط به انسداد دستگاه ادراری تحتانی است که اغلب به صورت دشواری در آغاز ادرار کردن (تأخیر ادرار^(۱)) و قطع متناوب جریان ادرار در هنگام ادرار کردن می‌باشد. این علائم معمولاً همراه با تعجیل جهت ادرار کردن^(۲)، تکرر ادرار و شب‌ادراری^(۳) است که همگی نشانه تحریک مثانه می‌باشند. علائم مشابهی ممکن است در اثر تنگی پیشابراه یا نقص در انقباض عضله دترسور مثانه هم در مردان و هم در زنان ایجاد شود. وجود ادرار باقیمانده در مثانه ناشی از انسداد مزمن، خطر عفونت مجاری ادراری را افزایش می‌دهد. در برخی از مردان مبتلا به BPH، انسداد کامل ادراری و در نتیجه اتساع دردناک مثانه روی می‌دهد و چنانچه درمان مناسب صورت نگیرد منجر به هیدرونفروز می‌شود (فصل ۱۳). درمان اولیه دارویی است که از عوامل درمانی هدفمند جهت مهار تشکیل DHT (فینستراید) یا شل کردن عضله صاف توسط مهارکننده‌های آلفا آدرنرژیک (فلوماکس) استفاده می‌شود. روش‌های جراحی مختلف برای موارد شدیداً علامتدار و مقاوم به درمان طبی به کار می‌رود.

1- hesitancy
3- nocturia

2- urgency

پروستات همانند پروستات طبیعی برای بقای خود به آندروژن ها وابسته است ولی مدرکی دال بر اینکه آندروژن ها آغازکننده کارسینوژنز باشند، وجود ندارد.

● **وراثت** نیز در این امر دخیل است، زیرا در میان وابستگان درجه یک بیمار مبتلا به سرطان پروستات خطر ابتلا افزایش می یابد. بروز سرطان پروستات در آسیایی ها پایین است و در سیاهپوستان بالاترین میزان را دارد. این میزان در کشورهای اسکاندیناوی نیز بالاست. مطالعات مرتبط با کل ژنوم تعدادی از واریان های ژنتیکی را شناسایی کرده اند که با افزایش خطر همراهی دارند. یکی از این واریان ها نزدیک انکوژن MYC روی کروموزوم 8q24 قرار گرفته و به نظر می رسد مسبب مواردی از افزایش بروز سرطان پروستات در مردان نژاد آفریقایی باشد. به طور مشابه، در مردان سفیدپوست آمریکایی، ایجاد سرطان پروستات با یک ناحیه مستعدکننده روی کروموزوم 1q24-q25 مرتبط است.

● **محیط** نیز در این مسئله نقش ایفا می کند. شواهد نشان می دهد که بروز بیماری در ژاپنی های مهاجر به ایالات متحده افزایش می یابد (گرچه این افزایش به اندازه متولدین بومی آمریکایی نمی باشد). همچنین با غربی تر شدن رژیم غذایی در آسیا، به نظر می رسد بروز سرطان پروستات بالینی در این ناحیه از جهان در حال افزایش است. گرچه ارتباط بین اجزاء خاص رژیم غذایی و خطر سرطان پروستات مشخص نیست.

● **جهش های سوماتیک اکتسابی**، همان طور که در سایر سرطان ها مشاهده می شود، محرک های واقعی تغییر شکل سلولی می باشند. یک دسته مهم از جهش های سوماتیک، بازآرایی های ژنی هستند که ژن هایی الحاقی را تشکیل می دهند و متشکل از پیش برنده تنظیم شده با آندروژن ژن TMPRSS2 و توالی کدکننده خانواده عوامل رونویسی ETS (شایع ترین ERG) می باشند. ژن های الحاقی **TMPRSS2-ETS** تقریباً در ۴۰ تا ۵۰ درصد سرطان های پروستات مشاهده می شوند. این احتمال وجود دارد که افزایش کنترل نشده بیان عوامل رونویسی ETS تمایز سلول های پوششی پروستات را مختل کنند. سایر جهش ها اغلب باعث فعال شدن مسیر پیام رسانی PI3K/AKT می شوند. شایع ترین این جهش ها، آنهایی هستند که ژن سرکوبگر **PTEN** را غیرفعال می کنند. این ژن به عنوان ترمز فعالیت PI3K عمل می کند.

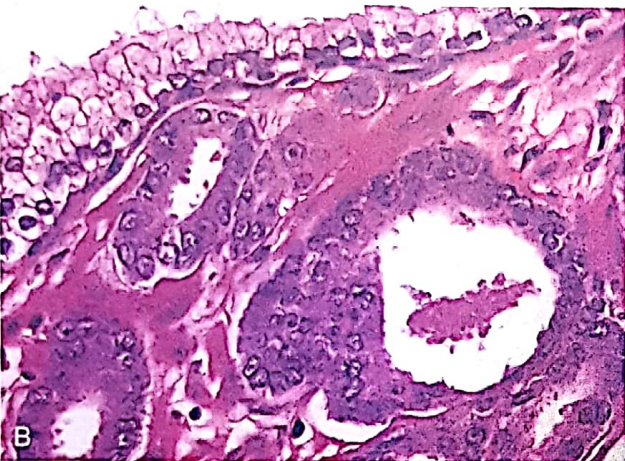
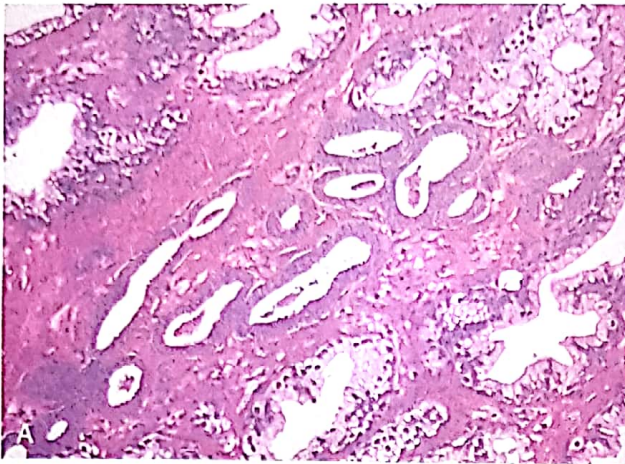
تشکیل داده است. با این وجود سرطان پروستات عامل تنها ۹٪ از موارد مرگ ناشی از سرطان در ایالات متحده محسوب می شود که کمتر از مرگ های ناشی از سرطان ریه و معادل مرگ های ناشی از سرطان کولورکتال می باشد. علاوه بر این در طی دهه های اخیر افت واضحی در مرگ و میر ناشی از سرطان پروستات رخ داده است.

این نتایج نسبتاً مطلوب تا حدی به افزایش میزان تشخیص بیماری با استفاده از غربالگری (بعداً توضیح داده می شود) مربوط است ولی این مسئله که غربالگری تا چه حد در نجات زندگی فرد مؤثر است، جای بحث دارد. این تناقض ظاهری به اختلافات شدید در سیر طبیعی سرطان پروستات مرتبط است که از یک بیماری مهاجم و کشنده تا یک بیماری آرام و بدون اهمیت بالینی متغیر می باشد. در واقع کارسینوم پروستات اغلب به طور تصادفی در اتوپسی مردانی که به علل دیگری فوت کرده اند، یافت می شود و بسیاری دیگر از مردان «با» سرطان پروستات فوت می کنند و نه «از» سرطان پروستات. در حال حاضر امکان تشخیص قطعی تومورهایی که «بدرفتار» خواهند بود، وجود ندارد. بنابراین شکی نیست که برخی از مردان در اثر تشخیص زودرس و درمان به موقع سرطان پروستات، نجات می یابند و نیز مطمئناً سایر بیماران برای تومورهایی که از نظر بالینی اهمیت چندانی ندارند، تحت درمان قرار می گیرند.

پاتوژنز

مشاهدات تجربی و بالینی نشان می دهند که آندروژن ها، وراثت، عوامل محیطی و جهش های سوماتیک اکتسابی در پاتوژنز سرطان پروستات نقش دارند.

● **آندروژن ها** نقش محوری دارند. سرطان پروستات در مردانی که قبل از بلوغ اخته شده اند دیده نمی شود. این امر نشان می دهد که آندروژن تا حدی «خاک حاصلخیز» یا همان زمینه سلولی را فراهم می کند که سرطان پروستات در آن شکل می گیرد. این وابستگی به آندروژن به سرطان های استقرار یافته هم تعمیم می یابد زیرا آنها نیز برای مدتی در پاسخ به اختگی جراحی یا شیمیایی پسرفت می کنند. نکته قابل توجه این است که تومورهای مقاوم به درمان ضد آندروژن اغلب جهش هایی کسب می کنند که به گیرنده های آندروژن اجازه می دهند حتی در غیاب هورمون ها، بیان ژن های هدف خود را فعال سازند. بنابراین تومورهایی که علی رغم درمان های ضد آندروژنی عود می کنند، همچنان برای رشد و بقای خود به محصولات ژنی نیازمندند که توسط گیرنده های آندروژنی تنظیم می شوند. با این وجود، هر چند سرطان



شکل ۱۴-۱۷. A) آدنوکارسینوم پروستات ازدحام غدد کوچک را در بین غدد بزرگتر خوش خیم نشان می دهد. B) بزرگ نمایی بالاتر چندین غده بدخیم کوچک با هسته های بزرگ، هستک های برجسته و سیتوپلاسم تیره را نشان می دهد. این نما را با غده خوش خیم بزرگتر مقایسه نمایید (بالای تصویر).

شده است. براساس این سیستم، سرطان پروستات با توجه به تمایز طرح های غددی در ۵ درجه دسته بندی می شود. درجه ۱ نمایانگر تمایز یافته ترین تومورها بوده و درجه ۵ هیچ تمایز غددی را نشان نمی دهد. از آنجا که بیشتر تومورها حاوی بیش از یک طرح هستند، یک درجه اولیه به طرح غالب و یک درجه ثانویه به طرحی که از نظر فراوانی در مقام بعدی قرار دارد اختصاص می یابد. سپس اعداد این دو درجه با هم جمع شده و یک نمره گلیسون^(۲) مرکب را تشکیل می دهند. چنانچه تنها یک طرح وجود داشته باشد درجه اولیه و ثانویه مشابه بوده و بنابراین عدد دو برابر می شود. بنابراین تمایز یافته ترین تومورها نمره گلیسون ۲ (۱+۱) و کم تمایزترین تومورها نمره ۱۰ (۵+۵) دارند.



شکل ۱۳-۱۷. آدنوکارسینوم پروستات. بافت کارسینومایی در وجه خلفی دیده می شود (پایین و چپ). به بافت سفید تر و توپر سرطان در مقایسه با نمای اسفنجی منطقه محیطی خوش خیم در سمت مقابل توجه کنید.

ریخت شناسی

اکثر کارسینوم هایی که در بالین شناسایی می شوند، در ظاهر قابل مشاهده نیستند. ضایعات پیشرفته تر، ضایعاتی سفید - خاکستری با قوام سفت هستند که حواشی نامشخص دارند و در غده مجاور خود نفوذ می کنند (شکل ۱۳-۱۷). در بررسی بافت شناسی، اکثر ضایعات آدنوکارسینوم هایی با تمایز متوسط هستند که غدد مشخصی تولید می کنند. این غدد به طور معمول کوچکتر از غدد طبیعی بوده و با یک لایه منفرد یکنواخت از پوشش مکعبی تا استوانه ای کوتاه مفروش شده اند و فاقد لایه سلولی قاعده ای موجود در غدد طبیعی می باشند. برخلاف غدد خوش خیم، غدد بدخیم دچار ازدحام بوده و فاقد انشعابات و چین خوردگی های پاپیلری هستند. سیتوپلاسم سلول های توموری از شفاف و رنگ پریده (شبیه غدد طبیعی) تا نمای آمفوفیل (بنفش تیره) متغیر است. هسته ها بزرگ شده و اغلب حاوی یک یا چند هستک واضح می باشند (شکل ۱۴-۱۷). تغییر در اندازه و شکل هسته ها تا حدی معمول است ولی در کل پلئومورفیسم برجسته نیست. اشکال میتوزی ناشایعند. با افزایش درجه تومور، ساختارهای غددی نامنظم و مضرس، غدد غربالی شکل، صفحات سلولی یا سلول های منفرد ارتشاح یافته، مشاهده می شوند. در حدود ۸۰ درصد از موارد، بافت پروستاتی که به دلیل کارسینوم خارج شده است حاوی ضایعات پیش ساز احتمالی به نام نئوپلازی داخل اپی تلیالی پروستاتی درجه بالا (HGPIN) می باشد.

سرطان پروستات توسط سیستم گلیسون^(۱) درجه بندی می شود که در سال ۱۹۶۷ ایجاد و در سال ۲۰۰۵ بازبینی

1- Gleason system

2- Gleason score

ویژگی های بالینی

تعداد اندکی از کارسینوم ها به طور غیرمنتظره ای طی بررسی بافت شناسی پروستاتی که به دلیل BPH با روش برداشت از داخل پیشابراه^(۱) خارج شده است، شناسایی می گردند. حدود ۷۰ تا ۸۰ درصد سرطان های پروستات از قسمت خارجی (محیطی) غده منشأ می گیرند و بنابراین ممکن است در بررسی انگشتی رکتوم به صورت ندول های سفت نامنظم قابل لمس باشند. با این وجود اغلب سرطان های پروستات ضایعاتی کوچک، غیر قابل لمس و بدون علامت هستند که در بیوپسی سوزنی انجام شده جهت بررسی علت افزایش سطح سرمی آنتی ژن مختص پروستات (PSA) کشف می شوند. (بعداً توضیح داده شده است). سرطان های پروستات در مراحل اولیه به دلیل موقعیت محیطی شان با احتمال کمتری نسبت به BPH باعث انسداد پیشابراه می شوند. سرطان هایی که به طور موضعی پیشرفت کرده اند، معمولاً به وزیکول های سمینال و نواحی اطراف مجرای پروستات نفوذ کرده و ممکن است به بافت های نرم اطراف، دیواره مثانه و (با شیوع کمتر) رکتوم تهاجم نمایند. متاستازهای استخوانی به ویژه به اسکلت محوری در اواخر سیر بیماری شایع بوده و به طور معمول ضایعاتی استئوبلاستیک (استخوان ساز) ایجاد می کنند که در اسکن رادیونوکلید استخوان قابل مشاهده است. حساسیت و ویژگی پایین روش های تصویربرداری پروستات استفاده تشخیصی آنها را برای کشف زودرس سرطان های پروستات محدود می سازد.

بررسی PSA مهم ترین آزمایش مورد استفاده جهت تشخیص و درمان سرطان پروستات می باشد ولی به طوری که خواهیم دید، محدودیت هایی دارد. PSA محصول سلول های پوششی پروستات بوده و به طور طبیعی در منی ترشح می شود. این ماده یک سرین پروتئاز است که عمل آن شکستن و مایع کردن لخته منی تشکیل شده پس از انزال می باشد. در اکثر آزمایشگاه ها سطح PSA برابر با 4 ng/ml ، میزان مبنا^(۲) بین وضعیت طبیعی و غیرطبیعی در نظر گرفته می شود. البته برخی مراجع میزان بیش از 2.5 ng/ml را غیرطبیعی تلقی می کنند. گرچه غربالگری PSA می تواند سرطان پروستات را در اوایل سیر بیماری تشخیص دهد، ولی بسیاری از سرطان های پروستات رشد کندی داشته و از نظر بالینی بدون اهمیت می باشند و بنابراین نیاز به درمان ندارند. به علاوه درمان سرطان پروستات اغلب با عوارض جانبی قابل توجهی از قبیل اختلال نعوظ و بی اختیاری ادرار همراه است.

یکی از محدودیت های PSA این است که علی رغم اینکه برای عضو اختصاصی است، برای سرطان اختصاصی نمی باشد. BPH، پروستاتیت، انفارکتوس

پروستات، دستکاری های پروستات با وسایل مختلف و انزال، همگی سطح PSA سرم را بالا می برند. در مقابل، در ۲۰ تا ۴۰ درصد بیماران دچار سرطان پروستات محدود به عضو، سطح 4 ng/ml PSA یا کمتر از آن می باشد. جهت شناسایی این مشکلات، در تخمین و تفسیر سطح PSA روش هایی ارائه شده است که حساسیت و ویژگی این آزمایش را بهبود می بخشد. یکی از این روش ها تصحیح سطح PSA براساس اندازه تخمینی پروستات است که در آن میزان افزایش PSA ناشی از بزرگی پروستات (موارد مبتلا به BPH) در نظر گرفته می شود. روش دوم استفاده از یک جدول تطبیقی است که در آن افزایش PSA در اثر افزایش سن در نظر گرفته می شود. روش سوم توجه به تغییرات سطوح PSA در اندازه گیری های متوالی در طی زمان است. میزان افزایش PSA در مردان مبتلا به سرطان پروستات بیشتر از مردان فاقد سرطان پروستات می باشد. افزایش قابل توجه سطح PSA حتی در صورتی که مقدار آن در محدوده "طبیعی" باشد، پیگیری فوری را الزامی می سازد. در نهایت اینکه اکثر PSA موجود در سرم به پروتئین های پلاسما متصل است و جزء کوچکی از آن آزاد می باشد. درصد PSA آزاد (نسبت PSA آزاد به PSA کل) در مردان مبتلا به سرطان پروستات نسبت به مردان دچار بیماری های خوش خیم پروستات، پایین تر است.

پس از تشخیص سرطان، اندازه گیری های متوالی PSA در ارزیابی پاسخ به درمان اهمیت به سزایی دارد. به عنوان مثال افزایش سطح PSA پس از پروستاتکتومی رادیکال یا رادیوتراپی یک بیماری موضعی نشان دهنده عود یا بیماری منتشر است.

شایع ترین درمان ها برای سرطان پروستاتی که از نظر بالینی موضعی و محدود است، پروستاتکتومی رادیکال و رادیوتراپی می باشد. پیش آگهی پس از پروستاتکتومی رادیکال به مرحله آسیب شناختی، وضعیت حواشی تومور و درجه گلیسون آن بستگی دارد. درجه گلیسون، مرحله بالینی و سطح PSA سرم عوامل مهم پیش بینی کننده نتیجه پس از رادیوتراپی می باشند. از آنجا که بسیاری از سرطان های پروستات سیری آرام را طی می کنند، نظارت فعال ("انتظار همراه با مراقبت") روشی مناسب برای مردان مسن تر، بیماران مبتلا به بیماری های همراه و حتی برخی مردان جوانتر با سطح PSA پایین و سرطان های کوچک درجه پایین محسوب می شود. کارسینوم متاستاتیک پیشرفته با ایجاد محرومیت از آندروژن تحت درمان قرار می گیرد. با استفاده از ارکیکتومی یا تجویز آگونیست های صنایع هورمون آزادکننده

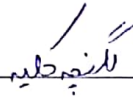
1- transurethral resection

2- cut off

حالب، مثانه و پیشابراه

لگنچه کلیه، حالب‌ها، مثانه و پیشابراه توسط اوروتلیوم مفروش شده‌اند. در زیرمخاط، لامینا پروپریا و در عمق آن موسکولاریس پروپریا (عضله دترسور) قرار گرفته‌اند که جدار مثانه را می‌سازند.

حالب



انسداد محل اتصال حالب به مثانه^(۱) (UPJ)، یک اختلال مادرزادی است که سبب هیدرونفروز می‌شود. این اختلال اغلب در شیرخوارگی یا کودکی تظاهر کرده و در پسرها شایع‌تر است. همچنین شایع‌ترین علت هیدرونفروز در شیرخواران و کودکان می‌باشد (فصل ۱۳).

تومورهای بدخیم اولیه حالب طرحی مشابه تومورهای با منشأ لگنچه کلیه، کالیس‌ها و مثانه دارند و اغلب آنها کارسینوم‌های اوروتلیال هستند.

فیروز خلف صفاقی علت ناشایع تنگی یا انسداد حالب بوده و مشخصه آن وجود یک فرآیند التهابی تکثیری فیبرو است که ساختارهای خلف صفاقی را دربر می‌گیرد و سبب هیدرونفروز می‌شود. این اختلال در میانسالی تا پیری رخ می‌دهد. حداقل درصدی از این موارد با بیماری اخیراً توصیف شده‌ای مرتبط هستند که در آن افزایش سطح IgG4 سرم با ضایعات فیبری - التهابی غنی از پلاسماسل‌های مترشحه IgG4 همراه می‌باشد (فصل ۴). پانکراس، خلف صفاق و غدد بزاقی مثال‌هایی از کانون‌های ابتلا هستند. سایر موارد با تماس‌های دارویی (مشتقات ارگوت، مسدودکننده‌های آدرنرژیک) یا بیماری‌های بدخیم (لنفوم‌ها، کارسینوم‌های دستگاه ادراری) همراهی دارند. با این وجود در اغلب موارد علت واضحی شناسایی نمی‌شود و این بیماری‌ها به عنوان اولیه یا ایدیوپاتیک (بیماری اورموند^(۲)) لحاظ می‌گردند.

مثانه

وضعیت‌های غیر نئوپلاسمی

دیورتیکول مثانه از بیرون‌زدگی کیسه‌ای شکل جدار مثانه تشکیل می‌شود. دیورتیکول‌ها ممکن است مادرزادی باشند ولی اکثر آنها ضایعاتی اکتسابی بوده و در اثر انسداد پایدار پیشابراه مثلاً ناشی از هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات ایجاد می‌شوند. گرچه اغلب دیورتیکول‌ها کوچک و بدون علامتند ولی گاهی

هورمون لوتئینیزه کننده (LHRH) که باعث ارکیکتومی فارماکولوژیک می‌شوند می‌توان به این هدف دست یافت. گرچه درمان ضد آندروژن سبب فروکش کردن بیماری می‌شود، در نهایت کلون‌های مستقل از آندروژن ایجاد شده و به پیشرفت بیماری و مرگ می‌انجامند. همان‌طور که قبلاً ذکر شد، این کلون‌های جهش یافته بیان بسیاری از ژن‌ها که در پروستات طبیعی وابسته به آندروژن هستند را ادامه می‌دهند.

خلاصه

کارسینوم پروستات

- کارسینوم پروستات یکی از سرطان‌های معمول مردان مسن با سن بین ۶۵ تا ۷۵ سال می‌باشد. شیوع بیماری مهاجم و دارای اهمیت بالینی در سیاه‌پوستان آمریکا در مقایسه با سفیدپوستان بیشتر است. حال آنکه به نظر می‌رسد ضایعات مخفی و بدون اهمیت بالینی با فراوانی یکسانی در این دو نژاد رخ می‌دهد.
- کارسینوم پروستات از ضایعاتی آرام که هرگز به بیمار صدمه نمی‌زنند تا تومورهای مهاجم و کشنده متغیر می‌باشد.
- شایع‌ترین جهش‌های اکتسابی در کارسینوم‌های پروستات عبارتند از ژن‌های الحاقی TPRSS2-ETS و جهش‌های فعال‌کننده مسیر پیام‌رسانی PI3K/AKT.
- کارسینوم‌های پروستات اغلب در قسمت خارجی و محیطی غده ایجاد شده و ممکن است در معاینه انگشتی لمس شوند، البته در حال حاضر بسیاری از آنها غیرقابل لمس می‌باشند.
- از نظر میکروسکوپی، این تومورها آدنوکارسینوم‌هایی با تمایز متغیر می‌باشند. غدد نئوپلاسمی توسط لایه منفردی از سلول‌ها پوشیده شده‌اند.
- درجه‌بندی سرطان پروستات براساس سیستم گلیسون با مرحله آسیب‌شناختی و پیش‌آگهی بیماری مرتبط می‌باشد.
- اغلب سرطان‌های موضعی از نظر بالینی خاموشند و در جریان اندازه‌گیری معمول غلظت PSA در مردان مسن کشف می‌شوند. متاستازهای استخوانی اغلب استئوبلاستیک بوده و نشانه سرطان پیشرفته پروستات هستند.
- اندازه‌گیری PSA سرم، روشی مفید ولی ناقص برای غربالگری سرطان است زیرا نتایج منفی کاذب و مثبت کاذب قابل توجهی دارد. اندازه‌گیری غلظت PSA بعد از درمان ارزش زیادی در شناسایی پیشرفت یا عود بیماری دارد.

1- ureteropelvic junction

2- Ormond disease

سیستیک^(۴)، یا سلول های گابلت شبیه مخاط روده (متاپلازی روده ای یا کولونی) تمایز یابند. اوروتلیوم، اغلب در پاسخ به آسیب دچار متاپلازی سنگفرشی می شود که باید از پوشش سنگفرشی گلیکوژن دار طبیعی که به طور شایع در ناحیه تریگون در خانم ها یافت می شود، افتراق داده شود.

نئوپلاسم ها

سرطان مثانه تقریباً ۷ درصد سرطان ها و ۳ درصد موارد فوت ناشی از سرطان در ایالات متحده را تشکیل می دهد. قسمت عمده (۹۰٪) سرطان های مثانه کارسینوم اوروتلیال می باشند. کارسینوم مثانه در مردان نسبت به زنان، در جوامع صنعتی نسبت به جوامع در حال توسعه و در ساکنین شهر نسبت به ساکنین روستا شایع تر است. سن حدود ۸۰٪ بیماران بین ۵۰ تا ۸۰ سال است. کارسینوم سلول سنگفرشی حدود ۳ تا ۷ درصد سرطان های مثانه را در ایالات متحده تشکیل می دهد ولی در کشورهای که شیستوزومیاز ادراری اندمیک است، شیوع بسیار بیشتری دارد. این تومورها به طور معمول کراتینیزاسیون وسیعی را نشان داده و تقریباً همیشه با تحریک مزمن مثانه و عفونت آن همراه هستند. آدنوکارسینوم های مثانه نادرند و از نظر بافت شناسی مشابه آدنوکارسینوم های دستگاه گوارش می باشند. برخی از آنها از بقایای اوراکال در گنبد مثانه منشأ می گیرند و یا با متاپلازی روده ای وسیع همراهی دارند.

پاتوژنز

سرطان مثانه، بجز در استثنائات نادر، خانوادگی نیست. برخی از شایع ترین عواملی که در ایجاد کارسینوم اوروتلیال نقش دارند عبارتند از: سیگار کشیدن، کارسینوژن های مختلف شغلی و عفونت شیستوزوما هماتوبیوم در مناطق اندمیک نظیر مصر. سرطان هایی که به دنبال عفونت های شیستوزومایی رخ می دهند، در زمینه التهاب مزمن ایجاد می شوند که همان طور که به یاد دارید با تعدادی از سرطان های مختلف ارتباط دارد (فصل ۵). مدلی برای کارسینوژن مثانه پیشنهاد شده است که در آن تومور به دنبال ایجاد حذف هایی در ژن های سرکوبگر تومور واقع در 4p و 9q آغاز شده و تومورهای پاپیلری سطحی تشکیل می گردند. سپس تعداد اندکی از آنها ممکن است جهش های TP53 را کسب کرده و به سمت تهاجمی شدن پیشرفت کنند، مسیر دوم که احتمالاً با جهش های TP53 آغاز می شود

سبب استاز ادرار شده و فرد را مستعد عفونت می نمایند.

سیستیت اشکال مختلفی دارد، اغلب موارد ناشی از التهاب غیراختصاصی حاد یا مزمن مثانه می باشند. باکتری های کلی فرم عوامل اتیولوژیک شایع سیستیت باکتریایی هستند. بیمارانی که داروهای ضد توموری سیستمیک مثل سیکلوفسفامید دریافت می کنند، گاهی دچار سیستیت خونریزی دهنده می شوند. عفونت آدنوویریوسی نیز سیستیت خونریزی دهنده ایجاد می کند. انواع مختلفی از سیستیت براساس نمای ریخت شناسی و عوامل مسبب آنها، توصیف شده اند.

● سیستیت بینایی (یا همان سندرم درد مزمن لگنی) یک شکل دردناک و پایدار از سیستیت مزمن است که در زنان شایع تر می باشد. این بیماری با درد سوپراپوبیک متناوب و اغلب شدید، تکرر ادرار، همابوری و سوزش ادرار بدون شواهد عفونت باکتریایی همراه است و یافته های سیستمیک آن عبارتند از شقاق ها و خونریزی های نقطه ای (گلو مولاسیون) در مخاط مثانه. یافته های بافت شناسی غیراختصاصی هستند. در مراحل انتهایی بیماری ممکن است فیروز در سراسر جدار ایجاد شده و سبب جمع شدگی مثانه گردد.

● مالا کوپلاکی با شیوع بیشتری در مثانه ایجاد شده و علت آن نقص در عملکرد فاگوسیتی یا تجزیه کننده ماکروفاژهاست، به طوری که فاگوزومها مملو از محصولات هضم نشده باکتریایی می شوند. ماکروفاژها دارای سیتوپلاسم فراوان گرانولار هستند که پر از فاگوزوم های حاوی بقایای باکتریایی غشایی و قطعه قطعه شده می باشد. علاوه بر اینها رسوبات معدنی شده لایه لایه ای به نام اجسام میکائیلیس - گوتمن^(۱۱) ناشی از رسوب کلسیم در لیزوزوم های بزرگ شده به طور معمول درون ماکروفاژها مشاهده می شوند.

● سیستیت پولیپوئید یک وضعیت التهابی است که در اثر تحریک مخاط مثانه ایجاد می شود و به دلیل ادم قابل توجه زیرمخاطی اوروتلیوم به شکل برجستگی های پولیپی شکل پهن و برآمده در می آید. سیستیت پولیپوئید هم از لحاظ بالینی و هم از لحاظ بافت شناسی ممکن است با کارسینوم پاپیلری اوروتلیال اشتباه شود.

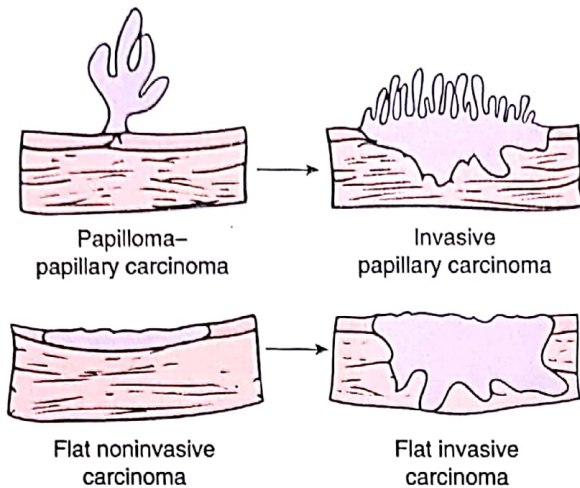
ضایعات متاپلاستیک مختلفی ممکن است در مثانه ایجاد شوند. آشیانه هایی از اوروتلیوم (آشیانه های بران)^(۲) ممکن است به سمت پایین و داخل لامینا پروپریا رشد کنند و سلول های پوششی مرکزی آنها به طور متغیری به سمت پوشش استوانه ای یا مکعبی (سیستیت گلندولار)^(۳)، فضاهای کیستی پر از مایع شفاف با پوشش اوروتلیوم مسطح (سیستیت

1- Michaelis-Gutmann bodies

2- Brunns nests

3- Cystitis glandularis

4- Cystitis cystica



شکل ۱۵-۱۷. ضایعات پیش‌ساز کارسینوم اوروتلیال مهاجم.

مهاجم به عضله پیشرفت می‌کنند.

سرطان اوروتلیال مهاجم همراه با سرطان اوروتلیال پاپیلری (معمولاً درجه بالا) یا CIS ممکن است به طور سطحی لامینا پروپریا را مورد تهاجم قرار دهد و یا به صورت عمیق‌تر به عضله زیرین نفوذ نماید. تخمین کمتر از واقع گستره تهاجم در نمونه‌های بیوپسی مشکلی حائز اهمیت است. **وسعت تهاجم و گسترش (مرحله‌بندی^(۳)) در هنگام تشخیص اولیه مهم‌ترین عامل در تعیین پیش‌آگهی است.** تقریباً تمام کارسینوم‌های اوروتلیال نفوذکننده، درجه بالا هستند.



شکل ۱۶-۱۷. نمای سیستوسکوپی تومور اوروتلیال پاپیلری درون مثانه که شبیه به مرجان است.

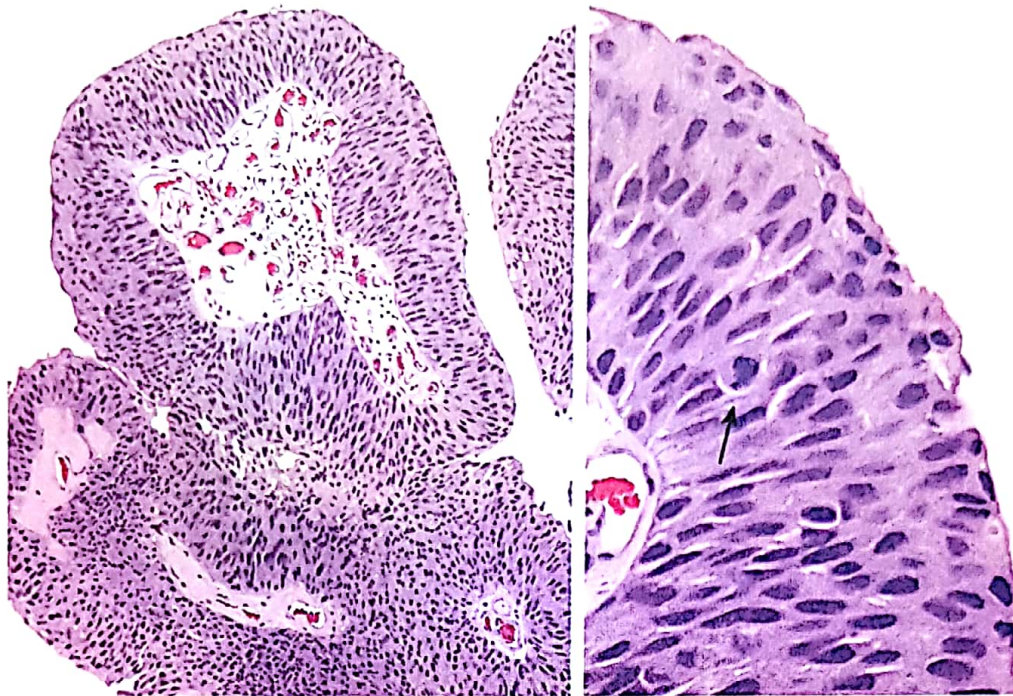
- 1- papillary urothelial neoplasm of low malignant potential
- 2- inverted urothelial papilloma
- 3- staging

ابتدا کارسینوم درجا ایجاد کرده و سپس با از دست‌رفتن کروموزوم ۹ به سمت تهاجم پیشرفت می‌نماید. تغییرات ژنتیکی زمینه‌ای در تومورهای سطحی عبارتند از جهش‌های گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاست - ۳ (FGFR3) و فعال‌سازی مسیر Ras (در واقع سرطان مثانه یکی از اولین نتوپلاسم‌های انسانی بود که در آنها جهش‌های فعال‌کننده انکوژن Ras شناسایی شد). در حالی که تومورهای مهاجم به عضله که شیوع کمتری دارند اغلب حاوی جهش‌های حذف عملکرد در TP53 و RB (ژن سرکوبگر تومور رتینوبلاستوم) می‌باشند.

ریخت‌شناسی

دو ضایعه مجزا به عنوان پیش‌ساز کارسینوم اوروتلیال مهاجم شناسایی شده‌اند (شکل ۱۵-۱۷). شایع‌ترین آنها تومورهای پاپیلری غیرمهاجم می‌باشند (شکل ۱۶-۱۷). ضایعه پیش‌ساز دیگر کارسینوم درجا (CIS) است که در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد. در حدود نیمی از بیماران مبتلا به سرطان مهاجم مثانه هیچ ضایعه پیش‌ساز یافت نمی‌شود. در چنین مواردی فرض بر این است که ضایعه پیش‌ساز در اثر رشد بیش از حد جزء مهاجم درجه بالا محو شده است. نتوپلاسم‌های اوروتلیال پاپیلری غیرمهاجم طیفی از آتیبی را نشان می‌دهند و برای مشخص‌شدن رفتار بیولوژیک آنها درجه‌بندی می‌شوند (جدول ۲-۱۷). رایج‌ترین سیستم درجه‌بندی، تومورها را به صورت زیر طبقه‌بندی می‌کند: (۱) پاپیلوم (۲) نتوپلاسم اوروتلیال پاپیلری با ظرفیت بدخیمی پایین^(۱) (PNLMP) (۳) کارسینوم اوروتلیال پاپیلری درجه پایین و (۴) کارسینوم اوروتلیال پاپیلری درجه بالا (شکل ۱۷-۱۷). این نتوپلاسم‌های پاپیلری اگزوفیتیک باید از پاپیلوما معکوس اوروتلیال^(۲) که کاملاً خوش‌خیم بوده و خطر کارسینوم بعدی را افزایش نمی‌دهند، افتراق داده شوند.

CIS به صورت حضور سلول‌هایی با سیتولوژی بدخیم در اوروتلیوم مسطح تعریف می‌شود (شکل ۱۸-۱۷). همانند کارسینوم اوروتلیال پاپیلری درجه بالا، سلول‌های توموری CIS فاقد چسبندگی به یکدیگر می‌باشند. این امر سبب می‌شود سلول‌های بدخیم به داخل ادرار ریزش کنند و بنابراین با استفاده از سیتولوژی قابل شناسایی باشند. CIS به طور شایعی چندکانونی بوده و گاه بیشتر سطح مثانه را درگیر می‌کند یا به داخل حالب‌ها و پیشابراه گسترش می‌یابد. بدون درمان، ۵۰ تا ۷۵ درصد موارد CIS به سمت سرطان



شکل ۱۷-۱۷. کارسینوم اوروتلیال پاپیلری غیرمهاجم درجه پایین. بزرگنمایی بالاتر (سمت راست) هسته‌های اندکی نامنظم با میتوزهای پراکنده (پیکان) را نشان می‌دهد.

ویژگی‌های بالینی

ایمونوتراپی موضعی دریافت می‌کنند که شامل تلقیح یک سویه ضعیف شده از باسیل سل به نام باسیل کالمت - گرین (BCG) به داخل مثانه است. BCG یک واکنش گرانولومی تیپیک را برمی‌انگیزد و در این میان یک پاسخ ایمنی موضعی اثربخش ضد تومور را نیز آغاز می‌کند. بیماران به وسیله سیستم اسکوپ دورهای و بررسی‌های سیتولوژیک ادرار از جهت عود تومور تا پایان عمر به دقت پایش می‌شوند. سیستم‌های رادیکال به طور معمول برای موارد زیر استفاده می‌شود: (۱) تومورهایی که به موسکولاریس پروپریا تهاجم کرده‌اند، (۲) CIS یا سرطان پاپیلری درجه بالا مقاوم به BCG (۳) CIS گسترش یافته به پیشابراه پروستاتی و داخل مجاری پروستاتی؛ زیرا در این محل‌ها BCG قادر نیست با سلول‌های نئوپلاستیک تماس پیدا کند. سرطان پیشرفته مثانه با شیمی‌درمانی تحت معالجه قرار می‌گیرد که درمان تسکین دهنده است و نه علاج‌بخش.

بیماری‌های منتقله از طریق جنسی

بیماری‌های منتقله از طریق جنسی (STDها) زندگی بشر را از قرن‌ها پیش دچار عارضه کرده‌اند. سالانه حدود ۱۵ میلیون مورد جدید STD در سرتاسر دنیا روی می‌دهد و از بین آنها ۴ میلیون مورد در سنین ۱۵ تا ۱۹ سال و ۶ میلیون مورد در سنین ۲۰ تا

تومورهای مثانه اغلب با هم‌آچوری بدون درد تظاهر می‌کنند. بیماران مبتلا به تومورهای اوروتلیال، صرف نظر از درجه تومور، تمایل به ایجاد تومورهای جدید پس از برداشت تومور اولیه دارند و عود تومور ممکن است درجه بالاتری داشته باشد. خطر عود به عوامل مختلفی وابسته است که عبارتند از اندازه تومور، مرحله، درجه، چندکانونی بودن، اندکس میتوزی و همراهی با دیسپلازی و/یا CIS در مخاط اطراف. اغلب تومورهای راجعه در مکان‌هایی متفاوت از محل ضایعه اولیه ایجاد می‌شوند ولی همان اختلالات کلونال تومور اولیه را دارند. بنابراین اینها عودهای واقعی هستند که از ریزش و کاشته شدن سلول‌های تومور اولیه در محلی جدید منشأ می‌گیرند. در حالی که کارسینوم‌های اوروتلیال پاپیلری درجه بالا به میزان زیادی با کارسینوم‌های اوروتلیال مهاجم همزمان یا بعدی همراهی دارند، نئوپلاسم‌های اوروتلیال پاپیلری با درجه پایین‌تر اغلب عود کرده ولی بندرت تهاجم می‌نمایند (جدول ۲-۱۷).

درمان سرطان مثانه به درجه و مرحله تومور و سطح یا پاپیلری بودن ضایعه بستگی دارد. برای تومورهای پاپیلری کوچک و موضعی که درجه بالایی ندارند برداشت اولیه از طریق پیشابراه هم تشخیصی بوده و هم از نظر درمانی کفایت می‌کند. بیماران مبتلا به تومورهایی که خطر بالای عود یا پیشرفت دارند

جدول ۲-۱۷. نئوپلاسم‌های اوروتلیال پاپیلری غیر مهاجم

نئوپلاسم	عود	همراهی با تهاجم	پیشرفت	مرگ
پاپیلوم	نادر	ندارد	نادر*	ندارد
PUNLMP	۳۰٪	ندارد	۲٪	ندارد
LGUC	۴۵٪	< ۱۰٪	۸-۱۰٪	۲-۳٪
HGUC	۴۵٪	تا ۸۰٪	۳۰٪	۲۰٪

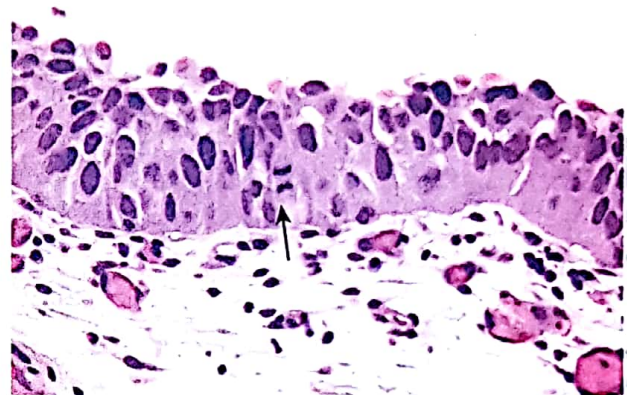
HGUC: کارسینوم اوروتلیال پاپیلری درجه بالا، LGUC: کارسینوم اوروتلیال پاپیلری درجه پایین، PUNLMP: نئوپلازی پاپیلری اوروتلیال با ظرفیت بدخیمی نامشخص.

* موارد نادری از پیشرفت در بیماران دچار نقص ایمنی مشاهده شده است.

آن را آبله بزرگ نامیدند و در تمام نقاط جهان به صورت اندمیک وجود دارد. در ایالات متحده سالانه حدود ۶۰۰۰ مورد گزارش می‌شود و این تعداد بعد از سال ۲۰۰۰ سیر صعودی داشته است. به عنوان مثال سیفیلیس اولیه و ثانویه در بین افراد مؤنث ۱۰ ساله و بالاتر از ۰/۸ در ۱۰۰,۰۰۰ نفر در سال ۲۰۰۴ به ۱/۵ در ۱۰۰,۰۰۰ نفر در سال ۲۰۰۹ افزایش یافته است. تفاوت نژادی قابل توجهی در بروز آن وجود دارد: سیاهپوستان آمریکایی ۳۰ برابر سفیدپوستان به این بیماری مبتلا می‌شوند.

تريونما پالیدوم ارگانيسم مشکل‌پسندی است که تنها میزبان طبیعی آن انسان می‌باشد. منبع معمول عفونت، تماس با یک ضایعه پوستی یا مخاطی در مراحل زودرس (اولیه یا ثانویه) سیفیلیس در شریک جنسی بیمار می‌باشد. ارگانيسم از طریق این ضایعات در جریان تماس جنسی و از راه شکاف‌های ظریف موجود در پوست یا غشاهای مخاطی به شریک سالم منتقل می‌شود. در موارد مادرزادی، تريونما پالیدوم از طریق جفت به ویژه در مراحل اولیه عفونت مادری از مادر به جنین منتقل می‌شود.

ارگانيسم بعد از ورود به بدن، به سرعت از طریق جریان لنف و خون به مناطق دوردست منتقل می‌شود که حتی قبل از ظهور ضایعه در محل تلقیح اولیه روی می‌دهد. این انتشار گسترده دلیل تظاهرات گوناگون بیماری است (شکل ۱۹-۱۷) که در بالغین به مراحل اولیه، ثانویه و ثالثیه تقسیم‌بندی می‌شود. بین ۹ تا ۹۰ روز (به طور متوسط ۲۱ روز) بعد از عفونت، ضایعه اولیه‌ای که شانکر نامیده می‌شود در محل ورود اسپروکت ایجاد می‌گردد. انتشار سیستمیک ارگانيسم در این دوره ادامه می‌یابد و همزمان پاسخ ایمنی میزبان در حال شکل‌گیری می‌باشد. دو نوع آنتی‌بادی ایجاد می‌شود: آنتی‌بادی‌هایی که با اجزاء میزان واکنش متقاطع دارند (آنتی‌بادی‌های غیرتريونمایی) و



شکل ۱۸-۱۷. کارسینوم درجا (CIS) دارای هسته‌های بزرگ و هیپرکروم و یک تصویر میتوزی (پیکان).

۲۴ سال اتفاق می‌افتد. از بین ۱۰ بیماری عفونی اصلی که در ایالات متحده نیازمند گزارش به مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها (CDC) می‌باشند، پنج مورد STD هستند (جدول ۳-۱۷). این بیماری‌ها عبارتند از عفونت کلامیدیایی، سوزاک، سندرم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS)، سیفیلیس و هپاتیت B. شایع‌ترین STDها در ایالات متحده تبخال تناسلی و عفونت تناسلی HPV هستند که هیچ کدام احتیاج به گزارش به CDC ندارند. بعضی از این بیماری‌ها مثل عفونت با ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV)، عفونت HPV، هپاتیت B و عفونت با اتامویا هیستولیتیکا در فصول دیگر بحث شده‌اند.

سیفیلیس

سیفیلیس یا لوئس^(۱) یک عفونت آمیزشی مزمن است که به وسیله اسپروکت تريونما پالیدوم ایجاد می‌شود. سیفیلیس اولین بار در اروپای قرن شانزدهم به صورت همه‌گیر دیده شد که

جدول ۳-۱۷. طبقه بندی بیماری های مهم انتقال یافته از طریق جنسی

بیماری های مربوطه - توزیع جنسیتی			
پاتوژن ها	مردان	هر دو	زنان
ویروس ها			
ویروس هرپس سیمپلکس		تب خال اولیه و راجعه، تب خال نوزادی	
ویروس هپاتیت B		هپاتیت	
ویروس پاپیلوما ی انسانی	سرطان آلت تناسلی (بعضی موارد)	کوندیلوما آکومیناتوم	دیس پلازی و سرطان گردن رحم، سرطان فرج
ویروس نقص ایمنی انسانی		سندرم نقص ایمنی اکتسابی	
کلامیدیا			
کلامیدیا تراکوماتیس	اورتریت، اپیدیدیمیت، پروکتیت	لنفوگرانولوم آمیزشی	سندرم پیشابراهی، سرویسیت، بارتولینیت، سالپنژیت و سکل آن
مایکوپلاسما			
اورتوپلاسما اورتولیتیکوم	اورتریت		سرویسیت
باکتری			
نایسریا گنوره	اپیدیدیمیت، پروستاتیت، تنگی پیشابراه	اورتریت، پروکتیت، فارنژیت، عفونت گنوکوکی منتشر	سرویسیت، اندومتری، بارتولینیت، سالپنژیت و سکل های آن (ناباروری، حاملگی نابجا، سالپنژیت راجعه)
ترپونما پالیدوم		سیفلیس	
هموفیلوس دوکراهی		شانکروئید	
کالیماتوبا کتریوم گرانولوماتیس		گرانولوم اینگوینال (دونووانوز)	
گونه های شینگلا	انتروکولیت *		
گونه های کمپلوبا کتر	انتروکولیت *		
تک یاخته ها			
تریکومونا واژینالیس	اورتریت، بالانیت		واژینیت
انتاموبا هستولیتیکا	آمیبیازیس *		
ژیاردیا لامبلیا	ژیاردیازیس *		

* در جمعیت هایی از مردان که با مردان تماس جنسی دارند، بیشترین اهمیت را دارد.

بهبود می یابند و در این زمان بیمار وارد مرحله نهفته ابتدایی^(۱) سیفلیس می گردد. سرویس بهداشت همگانی ایالات متحده، تعریف سیفلیس نهفته ابتدایی را محدود به ۱ سال اول بعد از عفونت می داند. ضایعات پوستی مخاطی ممکن است در این مرحله بیماری عود کنند.

مبتلایان به سیفلیس درمان نشده، سپس وارد مرحله نهفته تأخیری^(۲) و بدون علامت بیماری می شوند. در حدود یک سوم بیماران، علایم جدیدی در طی ۵ تا ۲۰ سال بعد ایجاد

آنتی بادی هایی بر ضد آنتی ژن های اختصاصی ترپونمایی. البته این پاسخ هومورال نمی تواند ارگاناسم ها را از بین ببرد.

شانکر سیفلیس اولیه به صورت خود بخود در طی ۴ تا ۶ هفته بهبود یافته و به دنبال آن، در حدود ۲۵٪ بیماران درمان نشده سیفلیس ثانویه ایجاد می شود. تظاهرات سیفلیس ثانویه که با جزئیات بیشتری بعداً توضیح داده می شوند، عبارتند از لنفادنوپاتی عمومی و ضایعات متغیر جلدی مخاطی. ضایعات جلدی مخاطی سیفلیس اولیه و ثانویه مملو از اسپیروکت بوده و به شدت آلوده کننده می باشند. ضایعات سیفلیس ثانویه همانند شانکر بدون هیچ درمان ضد میکروبی اختصاصی

1- early latent phase

2- late latent phase

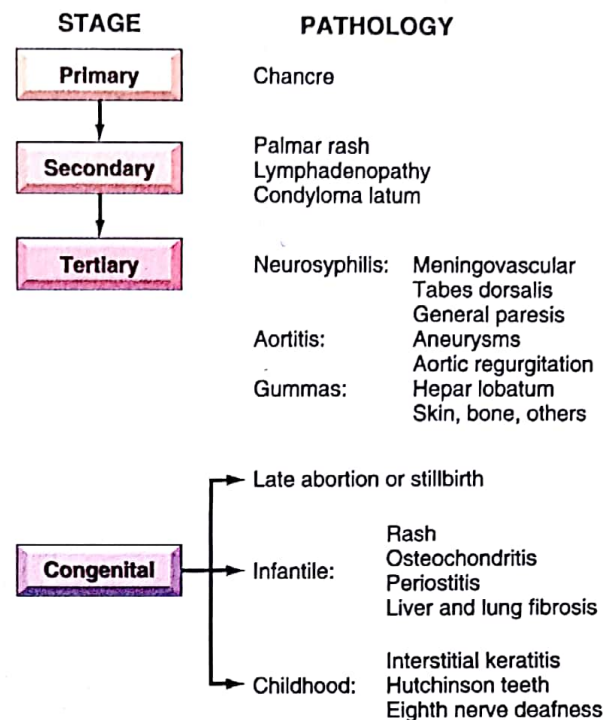
Warthin-Starry) در مقاطع بافتی ضایعات اولیه دیده می‌شوند. مناطق وسیع آسیب پارانشیمی در جریان سیفیلیس ثالثیه باعث ایجاد گوم^(۱) می‌شود. گوم توده‌ای سفت و نامنظم از بافت نکروزه است که توسط بافت همبند ارتجاعی احاطه شده است. در بررسی میکروسکوپی، گوم حاوی نکروز انعقادی در مرکز و ارتشاح التهابی مختلط شامل لنفوسیت‌ها، پلاسماسل‌ها، ماکروفاژهای فعال (سلول‌های اپیتلیوئید) و گاهی سلول‌های غول‌پیکر در اطراف است که توسط بافت فیبروی متراکمی احاطه شده است.

سیفیلیس اولیه

شانکر سیفیلیس مشخصاً سفت است و «شانکر سخت» نامیده می‌شود تا امکان افتراق آن از «شانکر نرم» بیماری شانکروئید که توسط هموفیلوس دوکره‌ای ایجاد می‌شود، فراهم آید (بعداً بحث می‌شود). شانکر اولیه در مردان معمولاً بر روی آلت تناسلی دیده می‌شود. در زنان ممکن است شانکرهای متعددی وجود داشته باشد که معمولاً در واژن یا گردن رحم قرار دارند. شانکر در ابتدا یک پاپول کوچک و سفت است که به تدریج بزرگ شده و یک زخم بدون درد با حاشیه مشخص و سفت و قاعده «تمیز» و مرطوب را ایجاد می‌نماید (شکل ۲۰-۱۷). گره‌های لنفاوی ناحیه‌ای اغلب کمی بزرگ شده و سفت هستند، ولی دردناک نمی‌باشند. بررسی بافت‌شناسی زخم، ارتشاح لنفوسیتی و پلاسماسیتی معمول و تغییرات عروقی تکثیری (که قبلاً بحث شده) را نشان می‌دهد. حتی بدون درمان، شانکر اولیه در طی چند هفته محو شده و جوشگاهی مختصر بر جای می‌گذارد.

سیفیلیس ثانویه

حدود ۲ ماه بعد از بهبود شانکر، ضایعات سیفیلیس ثانویه ایجاد می‌شوند. تظاهرات سیفیلیس ثانویه متغیر هستند ولی به طور معمول شامل بزرگی عمومی گره‌های لنفاوی و انواع ضایعات پوستی مخاطی می‌باشند. ضایعات پوستی معمولاً توزیع قرینه داشته و ممکن است ماکولوپاپولر، پوسته دهنده یا پوسچولی باشند. درگیری کف دست‌ها و پاها شایع است. در نواحی مرطوب پوست مثل ناحیه مقعدی تناسلی، قسمت داخلی ران و زیر بغل ضایعات برجسته با قاعده پهن به نام کوندیلوما لاتا ممکن است دیده شود (که نباید با کوندیلوما اکومیناتا ناشی از HPV اشتباه شود (فصول ۱۸ و ۲۳)). ضایعات مخاطی سطحی مشابه کوندیلوما لاتا ممکن است در هر جایی دیده



شکل ۱۹-۱۷. تظاهرات اصلی سیفیلیس.

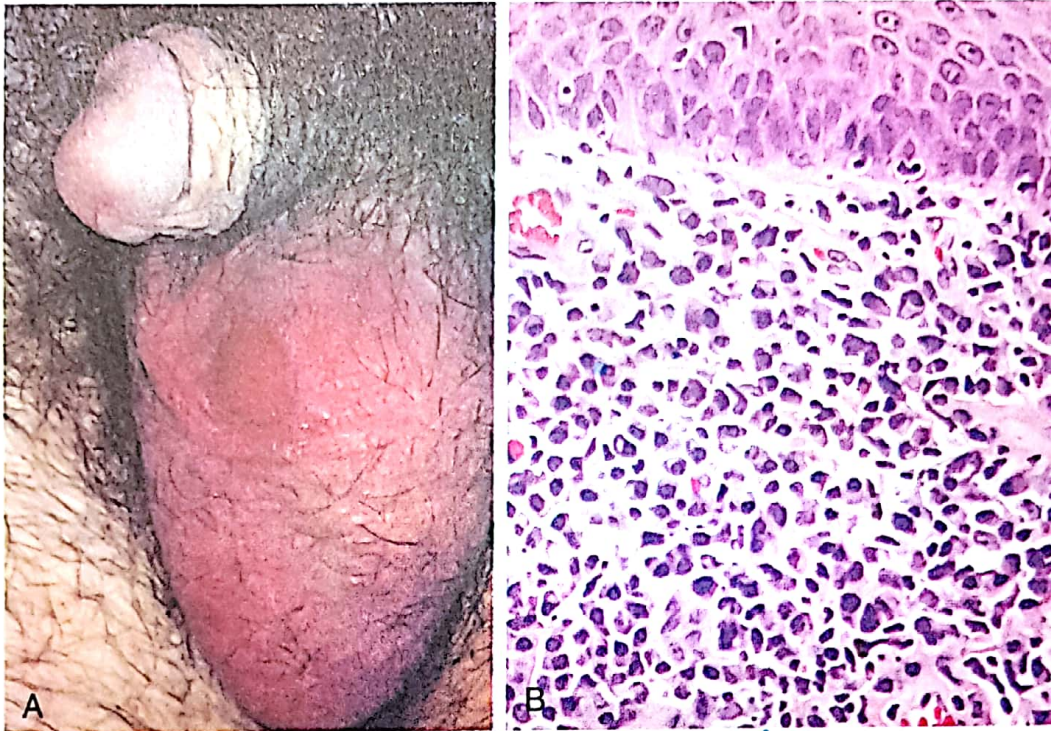
می‌شود. این مرحله علامت‌دار تأخیری یا سیفیلیس ثالثیه با ایجاد ضایعات در دستگاه قلبی عروقی، دستگاه عصبی مرکزی یا به صورت ناشایع‌تر در سایر اعضا مشخص می‌شود. در مراحل تأخیری بیماری، شناسایی اسپیروکت‌ها دشوارتر است و بنابراین بیماران در مقایسه با مبتلایان به بیماری اولیه یا ثانویه، بسیار کمتر آلوده‌کننده می‌باشند.

سیفیلیس در مبتلایان به عفونت HIV شایع است. سیفیلیس همانند سایر بیماری‌های تناسلی زخمی، انتقال HIV را تقویت کرده و HIV نیز پیشرفت سیفیلیس را تحریک می‌نماید.

ریخت‌شناسی

ضایعه میکروسکوپی پاتوگنومونیک سیفیلیس اندآرتريت تکثیری به همراه ارتشاح التهابی غنی از پلاسماسل می‌باشد. اندآرتريت نقشی محوری در آسیب بافتی تمام نواحی گرفتار در سیفیلیس دارد ولی بیماری‌زایی آن روشن نیست. هیچ مدرکی در دست نیست که نشان دهد اسپیروکت‌ها به طور مستقیم سبب آسیب بافت‌های میزبان می‌شوند. در عوض به نظر می‌رسد پاسخ ایمنی میزبان باعث فعال شدن و تکثیر سلول‌های اندوتلیال یعنی شاه‌علامت اندآرتريت شده و در نهایت منجر به فیبروز دور عروقی و تنگ شدن مجرای رگ می‌گردد. اسپیروکت‌ها به راحتی به کمک رنگ‌آمیزی استاندارد نقره (مانند رنگ‌های

1- gumma



شکل ۲۰-۱۷ (A) شانکر سیفیلیسی اسکروتوم. این ضایعات به صورت معمول، با وجود زخمی بودن، بدون درد بوده و به صورت خودبخود بهبود می یابند. (B) ویژگی های بافت شناسی شانکر شامل ارتشاح پلاسماسیتی منتشر در زیر پوشش سنگفرشی پوست.

معمولاً بعد از یک دوره نهفته ۵ ساله یا بیشتر روی می دهد. عوارض مربوط به این مرحله سیفیلیس به سه دسته اصلی تقسیم می شوند: سیفیلیس قلبی عروقی، سیفیلیس عصبی و سیفیلیس ثالثیه خوش خیم. اینها ممکن است به تنهایی یا همراه با هم روی دهند. سیفیلیس قلبی عروقی به شکل آئورتیت سیفیلیسی بوده و مسؤول بیش از ۸۰٪ موارد بیماری ثالثیه است. این بیماری در مردان در مقایسه با زنان بسیار شایع تر است. ویژگی های ریخت شناسی و بالینی آئورتیت سیفیلیسی با جزئیات بیشتر در فصل ۹ مورد بحث قرار گرفته است. سیفیلیس عصبی در مجموع مسؤول ۱۰٪ موارد سیفیلیس ثالثیه است ولی در مبتلایان به عفونت همزمان HIV به میزان بیشتری رخ می دهد. این بیماری با جزئیات در فصل ۲۲ مورد بحث قرار گرفته است. سیفیلیس ثالثیه "خوش خیم" شکلی ناشایع است که با ایجاد گوم در مناطق مختلف مشخص می شود. پدید آمدن این ضایعات احتمالاً با ایجاد افزایش حساسیت تأخیری ارتباط دارد. گوم ها معمولاً در استخوان، پوست و غشاهای مخاطی مجاری هوایی فوقانی و دهان دیده می شوند، البته هر عضوی ممکن است مبتلا شود. اسپیروکت ها را به ندرت می توان درون گوم ها یافت. گوم ها در گذشته شیوع بسیاری

شوند ولی در حفره دهان، حلق و دستگاه تناسلی خارجی شیوع بیشتری دارند.

در بررسی بافت شناسی ضایعات جلدی مخاطی در طی مرحله ثانویه، اندآرتريت تكثيري مشخصه بیماری، همراه با ارتشاح التهابی لنفو پلاسماسیتی مشاهده می گردد. اسپیروکت ها در این ضایعات جلدی مخاطی حضور داشته و اغلب فراوانند، بنابراین این ضایعات مسری می باشند. بزرگ شدن گره های لنفاوی در ناحیه گردن و کشاله ران شایع تر است. در بررسی بافت شناسی گره های لنفاوی بزرگ شده، هیپرپلازی مراکز زایگر همراه با افزایش تعداد پلاسماسل ها یا با شیوع کمتر گرانولوم یا نوتروفیل دیده می شود. تظاهرات نامعمول تر سیفیلیس ثانویه عبارتند از هپاتیت، بیماری کلیوی، بیماری چشمی (ایریت^(۱)) و اختلالات گوارشی. تظاهرات جلدی مخاطی سیفیلیس ثانویه در طی چند هفته رفع شده و در این زمان بیماری وارد مرحله نهفته ابتدایی می گردد که تقریباً یک سال به طول می انجامد. ضایعات ممکن است در هر زمانی در طی این مرحله نهفته عود کنند و این ضایعات نیز شدیداً عفونت زا می باشند.

سیفیلیس ثالثیه

سیفیلیس ثالثیه تقریباً در یک سوم بیماران درمان نشده و

نابینایی و ناشنوایی به دلیل آسیب عصب هشتم مغزی. سایر تغییرات عبارتند از ناهنجاری ساق پای شمشیری^(۲) به دلیل التهاب مزمن پریوست تیبا، دندان‌های آسیای بدشکل (دندان‌های آسیای «توت مانند»)، مننژیت مزمن، کوریورتنیت و گوم استخوان و غضروف بینی و ایجاد بدشکلی «بینی زینی شکل».

آزمون‌های سرولوژی سیفیلیس

هر چند که آزمون‌هایی بر پایه واکنش زنجیره‌ای پلی‌مرز، جهت تشخیص سیفیلیس وجود دارد، ولی همچنان سرولوژی سنگ‌بنای تشخیص است. آزمون‌های سرولوژی سیفیلیس عبارتند از آزمون‌های آنتی‌بادی غیرترپونمایی و آزمون‌های آنتی‌بادی ضد ترپونمایی. آزمون‌های غیرترپونمایی میزان آنتی‌بادی بر ضد کاردیولیپین (آنتی‌ژنی که هم در بافت‌های میزبان و هم دیواره سلولی ترپونما حضور دارد) را می‌سنجند. این آنتی‌بادی‌ها توسط آزمون رآژین پلاسمایی سریع (RPR) و آزمون آزمایشگاه تحقیقاتی بیماری‌های آمیزشی (VDRL) سنجیده می‌شوند. آزمون‌های آنتی‌بادی غیرترپونمایی معمولاً ۴ تا ۶ هفته بعد از عفونت مثبت شده و در مرحله ثانویه عفونت قویاً مثبت می‌باشند. با این وجود نتایج آزمون‌های آنتی‌بادی غیرترپونمایی ممکن است در طی مرحله‌ی ثالثیه منفی شوند و یا برعکس گاهی در برخی از بیماران علی‌رغم درمان موفقیت‌آمیز، مثبت باقی بمانند. دو نکته دیگر در مورد آزمون‌های آنتی‌بادی غیرترپونمایی در خور توجه است:

- نتایج آزمون‌های آنتی‌بادی غیرترپونمایی اغلب در مراحل اولیه بیماری حتی در حضور شانکر اولیه منفی هستند. بنابراین در طی این دوره، مشاهده مستقیم اسپیروکت‌ها با میکروسکوپ زمینه تاریک یا ایمونوفلورسانس ممکن است تنها راه اثبات تشخیص باشد.
- حدود ۱۵٪ از نتایج مثبت آزمون VDRL به سیفیلیس ارتباطی ندارند. شیوع این آزمون‌های مثبت کاذب که می‌تواند حاد (گذرا) یا مزمن (دائمی) باشد با افزایش سن افزایش می‌یابد و با وضعیت‌های مختلفی از جمله سندرم آنتی‌بادی آنتی‌فسفولیپید (فصل ۳) همراهی دارد.

آزمون‌های آنتی‌بادی ترپونمایی نیز ۴ تا ۶ هفته بعد از عفونت مثبت می‌شوند ولی برخلاف آزمون‌های آنتی‌بادی غیرترپونمایی حتی بعد از درمان موفق نیز همچنان مثبت باقی می‌مانند. این آزمون‌ها در تمام موارد سیفیلیس ثانویه نتایج قویاً مثبت ایجاد می‌کنند. با این وجود این آزمون‌ها به عنوان آزمون

داشتند ولی با استفاده از درمان‌های مؤثر آنتی‌بیوتیکی مثل پنی‌سیلین بسیار نادر شده‌اند و امروزه اغلب در مبتلایان به ایدز گزارش می‌شوند.

سیفیلیس مادرزادی

ترپونما پالیدوم می‌تواند در هر زمانی از بارداری، از یک مادر آلوده و از طریق جفت به جنین منتقل شود. احتمال انتقال در مراحل ابتدایی بیماری (اولیه و ثانویه) بیشتر است، زیرا در این زمان اسپیروکت‌ها فراوانند. از آنجا که تظاهرات بیماری مادر ممکن است خفیف باشد، انجام آزمون سرولوژیک جهت سیفیلیس در تمام بارداری‌ها ضروری است. شواهد سیفیلیس مادرزادی معمولاً تا ماه چهارم بارداری ظاهر نمی‌شود. در صورت عدم درمان، حدود ۴۰٪ جنین‌های آلوده، به طور معمول بعد از ماه چهارم بارداری در داخل رحم می‌میرند. میزان بروز سیفیلیس مادرزادی در ایالات متحده از سال ۲۰۰۳ تا سال ۲۰۰۸، ۲۳ درصد افزایش یافته است.

تظاهرات سیفیلیس مادرزادی عبارتند از مرده‌زایی، سیفیلیس نوزادی و سیفیلیس مادرزادی دیررس (تاخیری). در بین نوزادانی که مرده به دنیا می‌آیند، شایع‌ترین تظاهرات عبارتند از هپاتومگالی، ناهنجاری‌های استخوانی، فیبروز پانکراس و پنومونیت. کبد شواهد خون‌سازی خارج مغز استخوان و التهاب مجاری پورت را نشان می‌دهد. تغییرات استخوانی عبارتند از التهاب و از هم گسیختگی اتصالات استخوانی - غضروفی در استخوان‌های بلند و گهگاه جذب استخوان و فیبروز استخوان‌های پهن جمجمه. ریه‌ها ممکن است به دلیل حضور سلول‌های التهابی و فیبروز دیواره‌های آلوئولی سفت و رنگ‌پریده (پنومونی سفید)^(۱) باشند. اسپیروکت‌ها را به راحتی می‌توان در مقاطع بافتی یافت. در موارد سیفیلیس مادرزادی، جفت بزرگ، رنگ‌پریده و ادماتو است. از نظر میکروسکوپی اندآرتريت تکثيری در عروق جنینی، واکنش التهابی تک‌هسته‌ای (ویلیت) و عدم تکامل پرزها دیده می‌شود. سیفیلیس نوزادی، سیفیلیس مادرزادی در نوزادان زنده‌ای است که تظاهرات بالینی آنها در زمان تولد یا در طی چند ماه اول بعد از تولد ظاهر می‌شود. نوزادان مبتلا دچار رینیت مزمن (زکام) و ضایعات جلدی - مخاطی مشابه ضایعات سیفیلیس ثانویه در بالغین می‌شوند. تغییرات احشایی و اسکلتی مشابه مواردی که در نوزادان مرده دیده می‌شود، نیز ممکن است وجود داشته باشد. سیفیلیس مادرزادی تاخیری یا دیررس، مواردی از سیفیلیس مادرزادی درمان نشده هستند که بیش از ۲ سال طول بکشند. تظاهرات کلاسیک آن عبارتند از تریاد هوجینسون: دندان‌های پیشین مرکزی شکاف‌دار، کراتیت بینابینی به همراه

1- pneumonia alba

2- saber skin

سوزاک^(۱)

سوزاک عفونت منتقله از راه جنسی مجاری ادراری تناسلی تحتانی است که توسط نایسریا گنوره ایجاد می شود. بعد از عفونت کلامیدیایی مجاری ادراری - تناسلی (که بعداً بحث می شود) سوزاک دومین بیماری مسری شایع قابل گزارش در ایالات متحده است. تخمین زده می شود، حدود ۶۵۰,۰۰۰ مورد از این بیماری سالانه در ایالات متحده روی می دهد و از این رو یک مشکل بزرگ سلامت اجتماعی است. وخامت عفونت گنوکوکی با حضور گونه های مقاوم به آنتی بیوتیک های مختلف نایسریا گنوره افزایش می یابد.

انسان تنها منبع طبیعی نایسریا گنوره می باشد. این ارگانیزم بسیار مشکل پسند بوده و لازمه انتشار آن تماس مستقیم با مخاط فرد آلوده، معمولاً در جریان تماس جنسی است. در ابتدا باکتری از طریق انواع مولکول های چسبندگی مرتبط با غشا و ساختمان هایی به نام پیلی به پوشش مخاطی مخصوصاً پوشش استوانه ای یا ترنزشال متصل می شود (فصل ۸). این اتصال مانع از شسته شدن ارگانیزم توسط مایعات بدن مثل ادرار یا موکوس اندوسرویکس می گردد. در ادامه ارگانیزم از طریق سلول های پوششی نفوذ کرده و به بافت های عمقی تر میزبان تهاجم می نماید.

ریخت شناسی

نایسریا گنوره باعث ایجاد واکنش التهابی شدید و چرکی می شود. در مردان اغلب به صورت ترشحات چرکی پیشابراه همراه با سوراخ پیشابراهی محتقن و ادماتو تظاهر می نماید. دیپلوکوک های گرم منفی متعددی درون سیتوپلاسم نوتروفیل ها از طریق رنگ آمیزی گرم آگزودای چرکی دیده می شوند (شکل ۲۱-۱۷). عفونت صعودی می تواند باعث ایجاد پروستاتیت حاد، اپیدیدیمیت (شکل ۲۲-۱۷) یا ارکیت شود. آبسه عارضه موارد شدید بیماری است. آگزودای پیشابراهی و اندوسرویکال در زنان کمتر بوده ولی التهاب حاد ساختمان های مجاور مثل غدد بارتولن نسبتاً شایع است. عفونت صعودی رحم، لوله های فالوپ و تخمدان ها باعث سالپنژیت حاد شده که گاهی اوقات منجر به عارضه آبسه لوله ای - تخمدانی می گردد. به دنبال فرآیند التهابی حاد، بافت گرانولاسیون و جوشگاه ایجاد می شود و باعث تنگی و تغییر شکل های دائمی ساختمان های مبتلا می گردد که در نهایت بیماری التهابی لگن را ایجاد می کند (فصل ۱۸).

غربالگری توصیه نمی شوند زیرا میزان مثبت کاذب بالایی (حدود ۲٪) در جمعیت عمومی دارند.

پاسخ های سرولوژی ممکن است تأخیری، تشدید شده (نتایج مثبت کاذب) یا حتی در بعضی مبتلایان به سیفیلیس با عفونت همزمان HIV منفی باشند. البته در اکثر موارد این آزمون ها در تشخیص و درمان سیفیلیس در مبتلایان به AIDS بسیار سودمند هستند.

خلاصه

سیفیلیس

● سیفیلیس در اثر تریپونما پالیدوم ایجاد می شود و دارای سه مرحله است. در جریان سیفیلیس اولیه یک ضایعه بدون درد به نام شانکر در ناحیه تناسلی خارجی ایجاد شده و به همراه آن بزرگ شدن گره های لنفاوی ناحیه ای دیده می شود. سیفیلیس ثانویه با لنفادنوپاتی عمومی و ضایعات جلدی - مخاطی که ممکن است به صورت ماکولوپاپولر یا ضایعات مسطح برجسته ای به نام کوندیلوما لاتا باشند، مشخص می شود. سیفیلیس ثالثیه ممکن است باعث آئورتیت پروگزیمال به همراه نارسایی آئورت، درگیری مغز، مننژ و طناب نخاعی یا ضایعات گرانولوماتوی موضعی به نام گوم در اعضای مختلف شود.

● سیفیلیس مادرزادی اغلب در جریان مراحل اولیه و ثانویه بیماری در مادر، در اثر انتقال مادری اسپیروکت ها ایجاد می شود. این بیماری می تواند باعث مرده زایی یا آسیب گسترده بافتی در کبد، طحال، ریه ها، استخوان ها و پانکراس شود.

● در بررسی بافت شناسی اکثر ضایعات سیفیلیسی اند آرتريت تکثيری و ارتشاح التهابی غنی از پلاسماسل را نشان می دهند. گوم ها دارای نکروز مرکزی و ارتشاح لنفوسیتی پلاسموسیتی و سلول های اپیتلیوئید در اطراف می باشند.

● سنگ بنای تشخیص، آزمون های سرولوژی می باشند. آزمون های آنتی بادی غیر تریپونمایی (VDRL و RPR) معمولاً در اوایل بیماری مثبت هستند. ولی ممکن است در مراحل پیشرفته منفی شوند. آزمون های آنتی بادی اختصاصی تریپونمایی در مراحل دیرتری مثبت شده ولی همواره مثبت باقی می مانند. همچنین تریپونما با بررسی میکروسکوپی ضایعات اولیه و ثانویه قابل شناسایی می باشند.



شکل ۱۷-۲۲. اپیدیدیمیت حاد ناشی از عفونت گنوکوکی. اپیدیدیم توسط یک آبسه درگیر شده است. بیضه طبیعی در سمت راست دیده می‌شود.

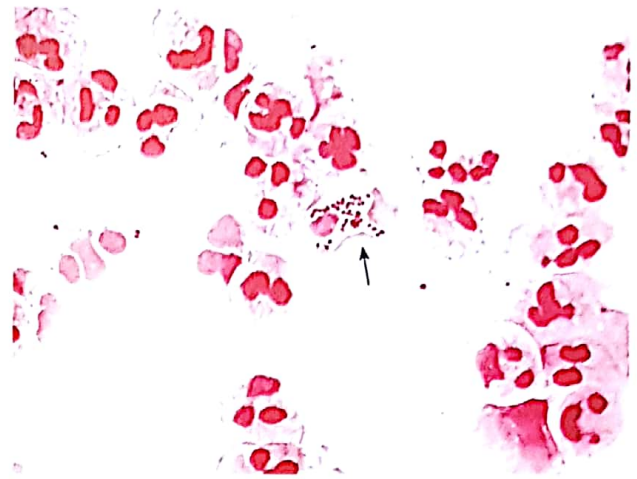
از تنوسینوویت، آرتریت و ضایعات پوستی خونریزی دهنده یا همراه با تاول چرکی. اندوکاردیت و مننژیت از جمله تظاهرات نادر آن می‌باشند. گونه‌هایی که عفونت منتشر ایجاد می‌کنند اغلب به عمل لیزکننده کمپلمان مقاوم هستند. ولی در موارد نادری بیماران دچار کمبودهای ارثی کمپلمان صرف نظر از گونه باکتری آلوده‌کننده، مستعد انتشار سیستمیک بیماری می‌باشند. عفونت گنوکوکی می‌تواند در جریان عبور نوزاد از کانال زایمانی به وی منتقل شود. نوزاد مبتلا ممکن است دچار عفونت چرکی چشم‌ها (افتالمی نوزادان) شود که یکی از علل مهم نابینایی در گذشته بوده است. تجویز متداول پمادهای آنتی‌بیوتیکی چشمی برای نوزادان باعث کاهش قابل توجه این بیماری شده است.

هم کشت و هم روش‌های مختلفی که اسید نوکلئیک مختص ارگانیسم را شناسایی می‌کنند جهت تشخیص عفونت‌های گنوکوکی قابل استفاده‌اند. مزیت کشت، امکان تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی است. روش‌های بر مبنای اسید نوکلئیک سریع‌تر و حساس‌تر از کشت هستند و به طور روزافزونی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

خلاصه

سوزاک

- سوزاک یک بیماری منتقله از راه جنسی (STD) شایع است که مجاری ادراری تناسلی را مبتلا می‌کند. کنترل انتشار آن نیازمند یک پاسخ ایمنی مؤثر با واسطه کمپلمان است.



شکل ۱۷-۲۱. نایسریا گنوره. در رنگ آمیزی گرم ترشحات پیشابراهی، دیپلوکوک‌های داخل سلولی گرم منفی مشخص دیده می‌شوند (پیکان).

ویژگی‌های بالینی

در بیشتر مردان آلوده، سوزاک به صورت سوزش ادرار، تکرر ادرار، و آگزودای موکوسی - چرکی پیشابراه در طی ۲ تا ۷ روز بعد از عفونت اولیه ظاهر می‌کند. درمان ضد میکروبی مناسب باعث ریشه‌کنی ارگانیسم و بهبود سریع علایم می‌شود. در صورتی که عفونت درمان نشود می‌تواند به سمت پروستات، کیسه‌های منی، اپیدیدیم و بیضه‌ها صعود کند. عارضه مواردی که مورد غفلت واقع شده‌اند، تنگی مزمن پیشابراه و در موارد پیشرفته‌تر ناباروری دائمی می‌باشد. مردان درمان نشده ممکن است به صورت حامل مزمن نایسریا گنوره در آیند.

در زنان عفونت حاد به دنبال تماس جنسی واژینال ممکن است بدون علامت یا همراه با سوزش ادرار، درد قسمت تحتانی لگن و ترشحات واژینال باشد. عارضه موارد درمان نشده، عفونت صعودی و در نتیجه ایجاد التهاب حاد لوله‌های فالوپ (سالپنژیت) و تخمدان‌ها می‌باشد. ممکن است جوشگاه مزمن در لوله‌های فالوپ ایجاد شده و سبب ناباروری و افزایش خطر حاملگی نابجا گردد. عفونت گنوکوکی مجاری تناسلی فوقانی ممکن است به حفره صفاقی گسترش یافته و در آنجا، آگزودا به سمت بالا، به ناودان پاراکولیک راست و سپس به گنبد کبد رسیده و باعث پری‌هپاتیت گنوکوکی شود.

بسته به نوع عمل جنسی سایر محل‌های عفونت اولیه در مردان و زنان عبارتند از مناطق دهانی حلقی و مقعدی رکتومی و به ترتیب ایجاد فارنژیت و پروکتیت حاد.

عفونت منتشر در مقایسه با عفونت موضعی بسیار کمتر بوده و در ۰/۵ تا ۳ درصد موارد سوزاک دیده می‌شود. این حالت در زنان بیش از مردان رخ می‌دهد. تظاهرات شایع‌تر آن عبارتند

لنفوگرانولوم آمیزشی (LGV) شود که در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد.

تابلوی ریخت‌شناسی و بالینی عفونت کلامیدیایی به استثناء لنفوگرانولوم آمیزشی، واقعاً مشابه سوزاک می‌باشد. عفونت اولیه با حضور ترشحات چرکی موکوسی که عمدتاً حاوی نوتروفیل هاست، مشخص می‌شود. ارگانیسم‌ها را نمی‌توان در مقاطع با رنگ آمیزی گرم مشاهده کرد. کلامیدیا تراکوماتیس را برخلاف گنوکوک نمی‌توان با کمک محیط‌های کشت معمولی جدا کرد. تشخیص با کمک آزمون‌های تقویت اسید نوکلئیک بر روی نمونه ادرار به خوبی امکان‌پذیر است. گرچه می‌توان با استفاده از سواب نمونه‌هایی از ناحیه تناسلی تهیه کرده و آن را کشت داد ولی انجام این کار بر روی نمونه ادرار امکان‌پذیر نمی‌باشد. آزمون‌های مولکولی از کشت حساس‌ترند. از جمله تظاهرات دیگر عفونت کلامیدیایی آرتریت واکنشی (که قبلاً سندرم رایت^(۳) نامیده می‌شد)، مخصوصاً در افرادی که از نظر HLA-B27 مثبت هستند، می‌باشد. این وضعیت معمولاً با مجموعه‌ای از آرتریت، کونژنکتیویت، آرتریت و ضایعات جلدی مخاطی منتشر تظاهر می‌کند.

خلاصه

آرتریت و سرویسیت غیرگنوکوکی

- سرویسیت و آرتریت غیرگنوکوکی شایع‌ترین انواع بیماری‌های منتقله از راه جنسی می‌باشند. اکثریت آنها ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس بوده و سایر موارد به وسیله تریکومونا وازینالیس، اورئوپلاسما اورئولیتیکوم و مایکوپلاسما ژینتالیوم ایجاد می‌شوند.
- کلامیدیا تراکوماتیس یک باکتری گرم منفی داخل سلولی است و باعث ایجاد بیماری می‌شود که از نظر بالینی (هم در مردان و هم در زنان) قابل افتراق از سوزاک نمی‌باشد. تشخیص نیازمند شناسایی باکتری از طریق روش‌های مولکولی است. کشت سواب‌های تناسلی امکان‌پذیر است ولی نیازمند روش‌های ویژه‌ای می‌باشد.
- عفونت کلامیدیا تراکوماتیس در کسانی که از نظر HLA-B27 مثبت هستند می‌تواند باعث آرتریت واکنشی همراه با کونژنکتیویت و ضایعات منتشر جلدی مخاطی شود.

- در مردان آرتریت شدید و علامت‌داری ایجاد می‌شود که می‌تواند به پروستات، اپیدیدیم و بیضه گسترش یابد. در زنان، ضایعات اولیه بر روی گردن رحم و پیشابراه بوده و در مقایسه با مردان کمتر برجسته هستند؛ ولی عفونت بالارونده لوله‌های فالوپ و تخمدان‌ها می‌تواند باعث ایجاد بافت جوشگاهی و تغییر شکل و ناباروری گردد.
- زنان باردار می‌توانند سوزاک را در جریان عبور نوزاد از کانال زایمانی به وی منتقل کنند.
- تشخیص با کمک کشت ترشحات و روش‌های تقویت اسید نوکلئیک انجام می‌شود.

آرتریت و سرویسیت غیرگنوکوکی

آرتریت غیرگنوکوکی (NGU) و سرویسیت غیرگنوکوکی شایع‌ترین اشکال STD می‌باشند. انواع ارگانیسم‌ها در بیماری‌زایی NGU و سرویسیت دخیلند که عبارتند از کلامیدیا تراکوماتیس، تریکومونا وازینالیس، اورئوپلاسما اورئولیتیکوم و مایکوپلاسما ژینتالیوم. اغلب موارد ظاهراً ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس بوده و به نظر می‌رسد این ارگانیسم شایع‌ترین علت باکتریایی STD در ایالات متحده باشد. اورئوپلاسما اورئولیتیکوم دومین عامل شایع NGU است. عفونت‌گنوره به طور شایعی با عفونت کلامیدیایی همراه می‌باشد.

کلامیدیا تراکوماتیس یک باکتری گرم منفی کوچک و یک پاتوژن داخل سلولی اجباری است. دو شکل از این ارگانیسم وجود دارد: شکل آلوده کننده آن که جسم مقدماتی^(۱) نامیده می‌شود و قادر به حیات بسیار محدودی در محیط خارج سلولی می‌باشد. جسم مقدماتی در ابتدا از طریق اندوسیتوز با واسطه گیرنده، توسط سلول‌های میزبان جذب می‌شود و بعد از ورود به داخل سلول، به یک شکل فعال از نظر متابولیک به نام جسم شبک^(۲) تبدیل می‌گردد. جسم شبک با کمک منابع انرژی سلول میزبان تکثیر یافته و در نهایت ایجاد اجسام مقدماتی جدیدی که توانایی آلوده کردن سلول‌های دیگر را دارند، می‌نماید. اینها تمایل زیادی به آلوده کردن سلول‌های پوششی استوانه‌ای دارند.

عفونت کلامیدیا تراکوماتیس باعث طیفی از علایم بالینی می‌شود که واقعاً از تظاهرات عفونت نایسریا گنوره غیرقابل افتراق می‌باشند. این بیماران ممکن است دچار اپیدیدیمیت، پروستاتیت، بیماری التهابی لگن، فارنژیت، کونژنکتیویت، پری‌هپاتیت و در افرادی که تماس جنسی از راه مقعد دارند، پروکتیت شوند. کلامیدیا تراکوماتیس می‌تواند باعث

1- elementary body

2- reticulated body

3- Reiter syndrome

گرم منفی) می‌باشد. این بیماری در مناطق حاره‌ای و تحت حاره بسیار شایع است و در بین گروه‌های اقتصادی پایین‌ترین تر مخصوصاً مردانی که به طور مکرر با زنان روسپی مقاربت می‌کنند، بسیار شایع است. شانکروئید یکی از شایع‌ترین علل زخم تناسلی در آفریقا و جنوب شرق آسیا است و در این مناطق به عنوان یک کوفاکتور مهم برای انتقال عفونت HIV محسوب می‌شود. شانکروئید احتمالاً در ایالات متحده کمتر از حد تشخیص داده می‌شود زیرا اغلب کلینیک‌های بیماری‌های منتقله از راه جنسی امکانات جداسازی هموفیلوس دوکره‌ای را نداشته و نیز آزمون‌هایی که براساس PCR می‌باشند به صورت گسترده در دسترس نیستند.

ریخت‌شناسی

۴ تا ۷ روز بعد از تلقیح، یک پاپول قرمز رنگ و دردناک در ناحیه تناسلی خارجی ایجاد می‌شود. ضایعه اولیه در مردان اغلب بر روی آلت تناسلی و در زنان در واژن یا ناحیه دور پیشابراه روی می‌دهد. بعد از گذشت چند روز، سطح ضایعه اولیه دچار خوردگی شده و یک زخم نامنظم ایجاد می‌نماید که احتمال دردناک بودن آن در مردان بیشتر از زنان است. برعکس شانکر اولیه سیفیلیس، زخم شانکروئید سفت نبوده و ضایعات متعدد ممکن است وجود داشته باشند. قاعده زخم توسط اگزودای خشن و زرد - خاکستری پوشیده شده است. در حدود ۵۰٪ موارد در طی یک تا دو هفته بعد از تلقیح اولیه گره‌های لنفاوی ناحیه‌ای مخصوصاً در ناحیه اینگوینال، بزرگ و دردناک می‌شوند. در صورت عدم درمان، گره‌های بزرگ و ملتهب (خیارک‌ها)^(۳) می‌توانند باعث خوردگی پوست پوشاننده خود شده و زخم‌های مزمن درنازکننده ایجاد کنند.

در بررسی میکروسکوپی، زخم شانکروئید دارای یک منطقه سطحی از بقایای نوتروفیلی و فیبرین به همراه منطقه‌ای از بافت گرانولاسیون در زیر آن می‌باشد که حاوی نکروز و عروق ترومبوزه است. ارتشاح التهابی متراکم لنفوپلاسماسیتی در زیر لایه بافت گرانولاسیون دیده می‌شود. ارگانیسیم‌های کوکوباسیلی را گاهی اوقات می‌توان در رنگ آمیزی گرم یا نقره دید. ولی آنها اغلب به دلیل رشد مختلط باکتریایی در قاعده زخم محو می‌گردند. تشخیص قطعی شانکروئید نیازمند شناسایی هموفیلوس دوکره‌ای در محیط‌های کشت اختصاصی است که از منابع تجاری به طور گسترده در دسترس نیستند. حتی در صورت استفاده از این

لنفوگرانولوم آمیزشی^(۱)

لنفوگرانولوم آمیزشی (LGV) یک بیماری مزمن زخمی‌شونده است که توسط گونه‌های خاصی از کلامیدیا تراکوماتیس ایجاد می‌شود. این گونه‌ها از آنهایی که باعث بیماری‌های شایع‌تر سرویسیت یا NGU شده و قبلاً بحث شده‌اند، متفاوت هستند. این بیماری در ایالات متحده و اروپای غربی به صورت تک‌گیر است ولی در مناطقی از آسیا، آفریقا و نواحی کارائیب و آمریکای جنوبی اندمیک می‌باشد. موارد تک‌گیر LGV همانند گرانولوم اینگوینال (بعداً بحث می‌شود) اغلب در میان افراد دارای شرکای جنسی متعدد ایجاد می‌شوند.

ریخت‌شناسی

LGV ممکن است با اورتریت غیراختصاصی، ضایعات پاپولی یا زخمی در نواحی تناسلی تحناتی، لنفادنوپاتی معمولاً یکطرفه اینگوینال یا رانی و یا پروکتوکولیت تظاهر کند. ضایعات حاوی پاسخ التهابی مختلط گرانولومایی و نوتروفیلی می‌باشند. با استفاده از روش‌های رنگ‌آمیزی اختصاصی ممکن است تعداد متغیری از انکلوژیون‌های کلامیدیایی در سیتوپلاسم سلول‌های پوششی یا سلول‌های التهابی مشاهده شود. لنفادنوپاتی ناحیه‌ای شایع است و معمولاً در طی ۳۰ روز از آغاز عفونت ایجاد می‌شود. مشخصه ابتلای گره لنفاوی واکنش التهابی گرانولومایی به همراه کانون‌های نامنظمی از نکروز و ارتشاح نوتروفیلی می‌باشد (آبسه‌های ستاره‌ای). با گذشت زمان، واکنش التهابی باعث فیبروز گسترده و در نتیجه انسداد و تنگی مجاری لنفاوی موضعی می‌شود و منجر به ادم لنفاوی^(۲) می‌گردد. تنگی رکتوم به ویژه در زنان رخ می‌دهد. در ضایعات فعال، LGV از طریق اثبات حضور ارگانیسیم در مقاطع بیوپسی یا گستره اگزودا تشخیص داده می‌شود. در موارد مزمن‌تر، تشخیص مستلزم شناسایی آنتی‌بادی‌ها بر ضد سروتیپ‌های متناسب کلامیدیایی در سرم بیماران می‌باشد. آزمون‌های تقویت اسید نوکلئیک نیز در دسترس می‌باشند.

شانکروئید (شانکر نرم)

شانکروئید که گاهی اوقات بیماری آمیزشی «سوم» (بعد از سیفیلیس و سوزاک) نامیده می‌شود، یک عفونت حاد و زخمی شونده ناشی از هموفیلوس دوکره‌ای (یک کوکوباسیل کوچک و

1- lymphogranuloma venereum

2- lymphedema

3- buboes

خلاصه

لنفوگرانولوم آمیزشی، شانکروئید و گرانولوم اینگوینال LGV توسط سروتایپ های کلامیدیا تراکوماتیس (مقاومت از علل NGU) ایجاد می گردد. LGV باعث اورتریت، ضایعات تناسلی زخمی شونده، لنفادنوپاتی و درگیری رکتوم می شود. این ضایعات حاوی التهاب حاد و مزمن بوده و به سمت فیبروز پیشرفت می کنند و در نهایت سبب ادم لنفاوی و تنگی رکتوم می شوند.

● عفونت هموفیلوس دوکراهی عفونت حاد تناسلی زخمی شونده و دردناکی به نام شانکروئید ایجاد می نماید. درگیری گره های لنفاوی کشاله ران در بسیاری از بیماران دیده شده و باعث بزرگی و زخمی شدن آنها می شود. زخم ها دارای یک منطقه سطحی التهاب حاد و نکروز و یک منطقه زیرین بافت گرانولاسیون و ارتشاح تک هسته ای می باشند. تشخیص از طریق کشت ارگانیزم امکان پذیر است.

● گرانولوم اینگوینال یک بیماری منتقله از راه جنسی فیبروزان مزمن ناشی از کالیماتوبا کتریوم گرانولوماتیس می باشد. ضایعه پاپولی اولیه بر روی ناحیه تناسلی گسترش یافته، زخمی شده و در برخی موارد باعث تنگی پیشابراه، فرج یا مقعد می گردد. در زیر میکروسکوپ، بافت گرانولاسیون و هیپرپلازی شدید اپیتلیوم دیده می شود که می تواند نمای بافت شناسی، کارسینوم سلول سنگفرشی را تقلید نماید. ارگانیزم ها به صورت کوکوباسیل های داخل سلولی کوچک درون ماکروفاژهای واکوئل دار دیده می شوند (اجسام دونووان).

تریکومونیا

تریکومونا واژینالیس تک یاخته ای است که از طریق جنسی منتقل شده و یکی از علل معمول واژینیت می باشد. شکل تروفوزوئیت آن به مخاط متصل شده و ایجاد ضایعات سطحی مخاطی می نماید. در زنان، عفونت تریکومونا واژینالیس اغلب با از دست رفتن باسیل های دودرلن^(۲) تولیدکننده اسید همراه است. عفونت ممکن است بدون علامت بوده و یا با خارش و ترشحات واژینال فراوان، آبکی و زرد رنگ همراه باشد. کلونیزاسیون پیشابراه می تواند باعث تکرر ادرار و سوزش ادرار گردد. عفونت تریکومونا واژینالیس معمولاً در مردان بدون علامت بوده ولی در بعضی بیماران خود را به صورت NGU

محیط های کشت، حساسیت کمتر از ۸۰ درصد می باشد. بنابراین اغلب تشخیص تنها بر پایه شواهد بالینی گذاشته می شود.

گرانولوم اینگوینال

گرانولوم اینگوینال یک بیماری التهابی مزمن است که توسط کالیماتوبا کتریوم گرانولوماتیس ایجاد می شود. این ارگانیزم یک کوکوباسیل کپسول دار کوچک مرتبط با جنس کلبسیلا است. این بیماری در ایالات متحده و اروپای غربی نادر است ولی در مناطق روستایی حاره و تحت حاره خاصی اندمیک می باشد. در جوامع شهری، انتقال کالیماتوبا کتریوم گرانولوماتیس معمولاً با سابقه تماس با شرکای جنسی متعدد همراه است. در صورت عدم درمان، بافت جوشگاهی وسیع اغلب همراه با انسداد لنفاوی و ادم لنفاوی (پیل پای) در ناحیه تناسلی خارجی ایجاد می شود. کشت ارگانیزم دشوار است و روش هایی بر پایه PCR نیز به صورت گسترده در دسترس نمی باشند.

ریخت شناسی

گرانولوم اینگوینال به صورت یک ضایعه پاپولی برجسته در پوشش مرطوب سنگفرشی مطابق ناحیه تناسلی آغاز می شود. این ضایعه در نهایت زخمی شده و بافت گرانولاسیون فراوانی ایجاد می کند که به شکل یک توده بدون درد، نرم و برجسته می باشد. با بزرگ شدن ضایعه، حاشیه های آن برجسته و سفت می شوند. بافت جوشگاهی بدشکل در بیماران درمان نشده دیده می شود و گاهی اوقات باعث تنگی پیشابراه، فرج یا مقعد می گردد. برخلاف شانکروئید، گره های لنفاوی ناحیه ای مصون می ماند یا فقط تغییرات واکنشی غیراختصاصی، نشان می دهند.

در بررسی میکروسکوپی ضایعات فعال، هیپرپلازی مشخص اپیتلیوم در حاشیه های زخم دیده می شود که گاهی کارسینوم را تقلید می کنند (هیپرپلازی اپیتلیومی کاذب^(۱)). مخلوطی از سلول های التهابی تک هسته ای و نوتروفیل ها در قاعده زخم و زیر پوشش احاطه کننده آن دیده می شود. ارگانیزم را می توان در گستره های اگزودای رنگ آمیزی شده با گیمسا به صورت کوکوباسیل های کوچکی درون واکوئل های ماکروفاژها مشاهده کرد (اجسام دونووان). رنگ آمیزی با نقره (مثل رنگ آمیزی Warthin-Starry) را نیز می توان جهت شناسایی ارگانیزم مورد استفاده قرار داد.

1- Pseudoepitheliomatous hyperplasia

2- Döderlein

سیتولوژی جهت تشخیص عفونت HSV شده‌اند، زیرا سیتولوژی حساسیت کمتری دارد و موارد مثبت کاذب آن زیاد است.

ویژگی‌های بالینی همان طور که قبلاً ذکر شد، هم HSV-1 و هم HSV-2 می‌توانند عفونت تناسلی یا دهانی ایجاد کنند و هر دو می‌توانند سبب ضایعات اولیه یا راجعه جلدی مخاطی شوند که از نظر بالینی غیرقابل افتراقند. تظاهرات عفونت HSV بسیار متغیر است و به اولیه یا راجعه بودن عفونت بستگی دارد. عفونت اولیه با HSV-2 اغلب علایم خفیفی دارد. در افراد دچار اولین اپیزود ضایعات تاولی موضعی دردناک اغلب با سوزش ادرار، ترشحات پیشابراهی و بزرگی و دردناک شدن گره‌های لنفاوی موضعی و تظاهرات عمومی مثل تب، درد عضلانی و سردرد همراه می‌باشند. HSV به صورت فعال در طی این دوره ریزش می‌کند و این امر تا زمان بهبود کامل ضایعات مخاطی همچنان ادامه می‌یابد. علایم و نشانه‌ها ممکن است در طی مرحله اولیه بیماری به مدت چند هفته ادامه یابند. میزان عود در HSV-1 شایع‌تر از HSV-2 بوده و به صورت معمول علایم خفیف‌تر است و مدت آنها نیز از مرحله اولیه کوتاه‌تر خواهد بود. همانند عفونت اولیه، تا زمانی که ضایعات فعال وجود دارند، HSV ریزش می‌کند.

در بین بالغین دارای ایمنی طبیعی، معمولاً تبخال تناسلی تهدیدکننده حیات نیست ولی HSV خطر قابل توجهی در بیماران با نقص ایمنی می‌باشد و در آنها ممکن است به صورت یک بیماری منتشر و کشنده در بیاید. عفونت تبخال نوزادی نیز تهدیدکننده حیات است و در حدود نیمی از نوزادانی که از طریق واژینال از مادران دارای عفونت اولیه یا راجعه HSV تناسلی به دنیا می‌آیند، رخ می‌دهد. عفونت ویروسی در طی عبور از کانال زایمانی کسب می‌شود. میزان بروز آن به موازات افزایش عفونت HSV تناسلی افزایش می‌یابد. تظاهرات تبخال نوزادی که معمولاً در طی هفته دوم تولد بروز می‌کنند عبارتند از راش، انسفالیت، پنومونیت و نکروز کبدی. حدود ۶۰٪ نوزادان مبتلا به دلیل این بیماری فوت می‌کنند و در حدود نیمی از کسانی که زنده می‌مانند، بیماری قابل توجهی ایجاد خواهد شد. تشخیص آزمایشگاهی تبخال تناسلی براساس کشت ویروس است. با این وجود، لازم به ذکر است که حساسیت کشت به ویژه در ضایعات راجعه پایین بوده و با شروع

نشان می‌دهد. ارگاناسم را معمولاً می‌توان در گستره تراشیده شده از واژن یافت.

تبخال تناسلی (۱)

عفونت تبخال تناسلی یا هرپس ژنیتال یک بیماری شایع منتقله از راه جنسی بوده که حدود ۵۰ میلیون نفر را در ایالات متحده مبتلا کرده است. گرچه هم ویروس تبخال نوع ۱ (HSV-1) و هم HSV-2 می‌توانند عفونت مقعدی - تناسلی یا دهانی ایجاد نمایند، ولی اغلب موارد تبخال مقعدی - تناسلی توسط HSV-2 ایجاد می‌شوند. با این وجود در سال‌های اخیر تعداد موارد عفونت تناسلی ناشی از HSV-1 افزایش یافته است و این امر تا حدودی به دلیل افزایش تماس جنسی دهانی می‌باشد. عفونت HSV تناسلی می‌تواند در هر جمعیت فعال از نظر جنسی روی دهد. همانند سایر STDها، خطر عفونت ارتباط مستقیمی با تعداد تماس‌های جنسی دارد. تا ۹۵٪ مردان HIV مثبت که با مردان تماس جنسی دارند از نظر HSV-1 و/یا HSV-2 سرپوزیتو می‌باشند. به دنبال تماس ویروس با سطوح مخاطی یا پوست زخمی میزبان مستعد، HSV منتقل می‌شود. این انتقال نیازمند تماس مستقیم با فرد آلوده می‌باشد، زیرا ویروس به راحتی در دمای اتاق مخصوصاً اگر خشک باشد، غیرفعال می‌شود.

ریخت‌شناسی

ضایعات اولیه عفونت تناسلی HSV به صورت وزیکول‌های قرمز و دردناکی هستند که بر روی مخاط یا پوست ناحیه تناسلی تحتانی و مناطق خارج تناسلی مجاور آنها قرار دارند. یکی از محل‌های بسیار شایع عفونت اولیه در مردانی که با مردان تماس جنسی دارند ناحیه مقعدی - رکتومی می‌باشد. تغییرات بافت‌شناسی عبارتند از حضور وزیکول‌های داخل اپیتلیومی همراه با بقایای سلولی نکروزه، نوتروفیل‌ها و سلول‌های حاوی انکلوژیون‌های ویروسی مشخص داخل هسته‌ای. انکلوژیون‌های کلاسیک کودری^(۲) نوع A به صورت ساختارهای داخل هسته‌ای یکنواخت و به رنگ ارغوانی روشن هستند که با هاله‌ای شفاف احاطه شده‌اند. معمولاً سلول‌های آلوده به هم متصل شده و سن‌سیشیوم‌های چند هسته‌ای ایجاد می‌کنند. این انکلوژیون‌ها را می‌توان به راحتی با آنتی‌بادی‌های ضد HSV رنگ کرد و امکان تشخیص سریع عفونت HSV در مقاطع بافتی یا اسمیرها را فراهم نمود. آزمون‌های ایمونوهیستوشیمیایی تا حد زیادی جایگزین بررسی

1- Genital herpes simplex 2- Cowdry

سانتی متر قطر دارند، متغیر است. در زنان این ضایعات معمولاً در ناحیه فرج دیده می شوند.

بهبودی ضایعات سریعاً افت می کند. آزمون های تشخیص مولکولی نیز در دسترس است ولی اغلب در مورد تبخال خارج تناسلی مخصوصاً عفونت دستگاه عصبی مرکزی مورد استفاده قرار می گیرد.

خلاصه

عفونت های ویروس تبخال و پاپیلومای انسانی

- HSV-2 و با شیوع کمتر HSV-1 ایجاد عفونت های تناسلی می کنند. عفونت ابتدایی (اولیه) باعث تشکیل تاول های دردناک و قرمز داخل اپیتلیالی بر روی پوست و مخاط دستگاه تناسلی خارجی و بزرگی گره های لنفاوی ناحیه ای می گردد. ضایعات راجعه در عفونت با HSV-1 در مقایسه با HSV-2 شایع تر بوده و در مجموع در مقایسه با ضایعات اولیه درد و وسعت کمتری دارند.
- در بررسی بافت شناسی، تاول های ناشی از عفونت HSV حاوی سلول های نکروزه و سلول های غول پیکر چند هسته ای بهم پیوسته ای هستند که دارای انکلوژیون های داخل هسته ای (کودری نوع A) می باشند این انکلوژیون ها با کمک آنتی بادی بر ضد ویروس رنگ آمیزی می شوند.
- تبخال نوزادی می تواند تهدید کننده حیات باشد و در بچه های متولد شده از مادران مبتلا به تبخال تناسلی دیده می شود. نوزادان مبتلا، تبخال منتشر معمولاً همراه با انسفالیت داشته و در نتیجه میزان مرگ و میر بالایی دارند.
- HPV ضایعات تکثیری متعددی در مخاط تناسلی ایجاد می کند که عبارتند از کوندیلوما آکومیناتوم، ضایعات پیش سرطانی و سرطان های مهاجم.

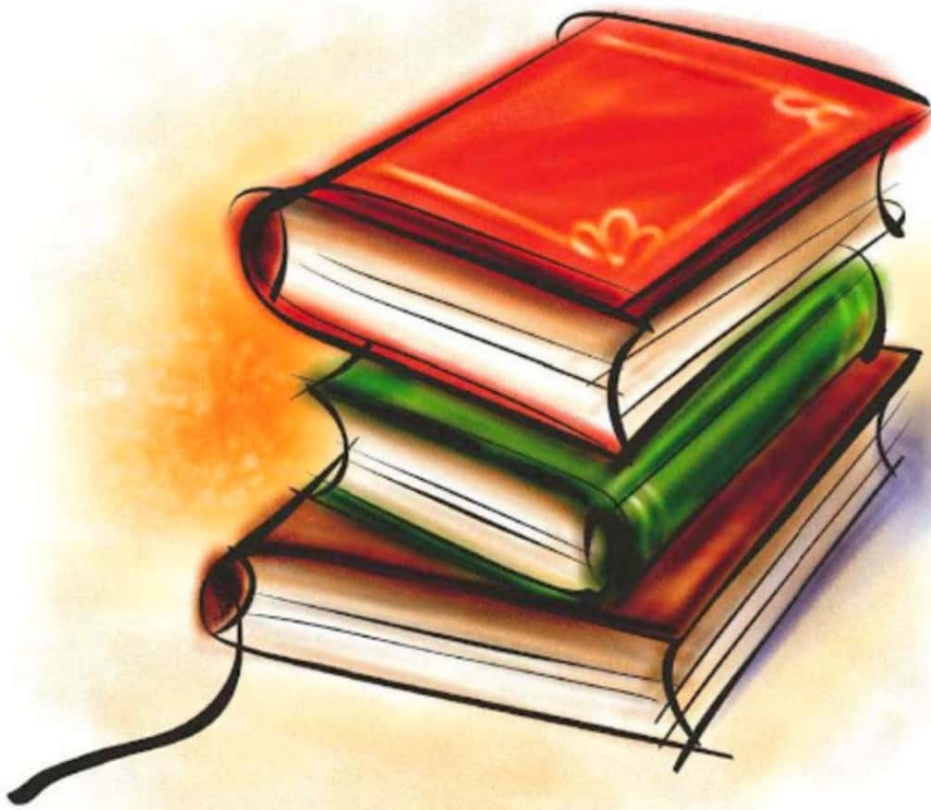
عفونت ویروس پاپیلومای انسانی

HPV علت تعدادی از تکثیرهای سنگفرشی در دستگاه تناسلی است از جمله کوندیلوما آکومیناتا، و نیز تعدادی از ضایعات پیش سرطانی که به طور شایعی به کارسینومها تبدیل می شوند. اینها اغلب گردن رحم را درگیر می کنند (فصل ۱۸) ولی در آلت تناسلی، فرج و لوزه های دهانی - حلقی نیز رخ می دهند. کوندیلوما آکومیناتا که زگیل آمیزشی نیز نامیده می شود، توسط انواع ۶ و ۱۱ HPV ایجاد می شود. این ضایعات بر روی آلت تناسلی مرد و نیز دستگاه تناسلی زنانه ایجاد می شوند. نباید این ضایعات را با کوندیلوما لاتایی که در جریان سیفلیس ثانویه دیده می شود، اشتباه کرد. عفونت HPV تناسلی ممکن است در جریان زایمان طبیعی به نوزادان منتقل شود. این نوزادان ممکن است دچار پاپیلوم های عودکننده و بالقوه تهدیدکننده حیات در مجاری تنفسی فوقانی شوند.

ریخت شناسی

در مردان، کوندیلوما آکومیناتا معمولاً در شیار کورونال یا سطح پره پوس دیده می شود و اندازه آن از ضایعات کوچک بدون پایه تا ضایعات تکثیری بزرگ پاپیلاری که چند

بزرگ ترین ربات منابع پزشکی



t.me/medical_jozveh_bot



برای دانلود کتاب های بیشتر به آدرس بالا مراجعه کنید

فصل

۱۸

دستگاه تناسلی
زنانه و پستان

مطالب فصل

فرج

وولویت (التهاب فرج)
اختلالات پوششی (اپیتلیال)
غیرنئوپلاستیک

لیکن اسکروز

لیکن سیمپلکس مزمن

تومورها

کوندیلوماها

کارسینومهای فرج

بیماری پاژه خارج پستانی

واژن

واژینیت

نئوپلاسمهای بدخیم

کارسینوم سلول سنگفرشی

آدنوکارسینوم سلول روشن

سارکوم بوتریوئید (خوشه انگوری)

گردن رحم

سرویسیت

نئوپلازی گردن رحم

کارسینوم مهاجم گردن رحم

پولیپ اندوسریکس

جسم رحم

اندومتریوت

آدنومیوز

اندومتریوز

خونریزی غیرطبیعی رحمی

ضایعات تکثیری اندومتر و میومتر

هیپرپلازی اندومتر

کارسینوم اندومتر

پولیپهای اندومتر

لیومیوم

لیومیوسارکوم

لوله‌های فالوپ

تخمدان‌ها

کیست‌های فولیکولی و لوتئینی

بیماری تخمدان پلی‌کیستیک

تومورهای تخمدان

تومورهای پوششی (اپیتلیال) سطحی

تومورهای سرور

تومورهای موسینی

تومورهای اندومتریوئید

تومور برنر

سایر تومورهای تخمدانی

تراتوماها

بیماری‌های حاملگی

التهاب‌ها و عفونت‌های جفت

حاملگی خارج رحمی

بیماری تروفوبلاستیک حاملگی

مول هیداتیدی فرم: کامل و ناقص

مول مهاجم

کوریوکارسینوم حاملگی

تومورهای تروفوبلاستیک محل جفت

پره‌اکلامپسی/اکلامپسی (توکسمی

حاملگی)

پستان

تغییرات فیبروکیستیک

تغییرات غیرتکثیری

تغییرات تکثیری

رابطه تغییرات فیبروکیستیک با

سرطان پستان

فرآیندهای التهابی

تومورهای پستان

فیبروآدنوم

تومور فیلودس

پاپیلوم داخل مجرای

کارسینوم

ضایعات پستان جنس مذکر

ژنیکوماستی

کارسینوم

فرج

اختلالات پوششی (اپیتلیال)
غیرنئوپلاستیک

پوشش مخاط فرج می‌تواند دچار نازک‌شدگی آتروفیک و ضخیم‌شدگی هیپرپلاستیک شود که اغلب به ترتیب به صورت لیکن اسکلروز و لیکن سیمپلکس مزمن رخ می‌دهند.

ليکن اسکلروز

لیکن اسکروز با نازک شدن اپیدرم، از بین رفتن فرورفتگی‌های اپیدرم^(۲)، دژنراسیون هیدروپیک سلول‌های قاعده‌ای، فیبروز درم و ارتشاح اندک سلول‌های التهابی تک هسته‌ای دور رگی مشخص می‌شود (شکل ۱-۱۸). این ضایعات به صورت صفحات یا پاپول‌های صاف سفیدرنگ (به نام لکوپلاکی) ظاهر می‌شوند که به مرور ممکن است توسعه یافته و بهم پیوندند. هنگامی که تمام فرج گرفتار باشد لب‌های فرج تا حدودی آتروفیه و سفت شده، و سوراخ واژن تنگ می‌گردد. لیکن اسکروز در تمام سنین ممکن است اتفاق بیفتد ولی در خانم‌های یائسه شایع‌تر است. بیماری زائی آن کاملاً مشخص نیست ولی وجود سلول‌های فعال شده T در ارتشاح التهابی زیر اپی‌تلیال و افزایش فراوانی بیماری‌های خودایمن در خانم‌های مبتلا احتمال یک اتیولوژی خودایمن را مطرح می‌کند. لیکن اسکروز خوش‌خیم است. با این وجود درصد اندکی از زنان مبتلا به لیکن اسکروز علامت‌دار (۱ تا ۵ درصد) دچار کارسینوم سلول سنگفرشی فرج می‌شوند.

لیکن سیمپلکس مزمن

لیکن سیمپلکس مزمن با ضخیم شدن اپی تلیوم، (به ویژه در لایهٔ دانه‌دار) و هیپرکراتوز مشخص می‌شود. افزایش فعالیت میتوزی در لایهٔ سلولهای بازال و سوپرابازال دیده می‌شود. با این وجود آتیپی در سلول‌های پوششی وجود ندارد (شکل ۱-۱۸). ارتشاح لکوسیتهی در درم گاهی قابل توجه است. تغییرات غیراختصاصی پیامد تحریک فرضی است که در اثر خارش مربوط به درماتوز التهابی زمینه‌ای رخ می‌دهد. لیکن سیمپلکس مزمن به صورت یک ناحیه لکوبلاکی تظاهر می‌کند. در ضایعات منفرد افزایش

فرج^(۱) قسمت خارجی دستگاه تناسلی زنانه است و شامل مخاط و پوست مرطوب و مودار این ناحیه می‌باشد. اغلب اختلالات فرج التهابی بوده و بیش از آنکه خطرناک باشند، ناراحت کننده‌اند. تومورهای بدخیم فرج با وجود کشنده بودن، نادر هستند.

وولويت (التهاب فرج)

یکی از شایع‌ترین علل وولویت التهاب واکنشی در پاسخ به یک محرک خارجی است. این محرک می‌تواند تحریک کننده (درماتیت تماسی تحریکی) یا آلرژن باشد (درماتیت تماسی آلرژیک). ترومای ناشی از خراشیدگی ثانویه به «خارش» شدید (pruritus) اغلب وضعیت اولیه را بدتر می‌کند.

درماتیت تماسی تحریکی آگزمایی به صورت ضایعات قرمز رنگ با حدود مشخص و پاپول‌ها و پلاک‌های دلمه‌دار تظاهر کرده (فصل ۲۳) و ممکن است به دلیل واکنش به ادرار، صابون‌ها، مواد شوینده، ضد عفونی‌کننده، عطرها یا الکل ایجاد شود. نمای بالینی درماتیت آلرژیک مشابه است و ممکن است به دلیل حساسیت به عطرها، افزودنی‌های کرم‌ها، لوسین‌ها و صابون‌ها، مواد شیمیایی موجود در لباس‌ها و سایر آنتی‌ژن‌ها ایجاد شود.

همچنین ممکن است وولویت در اثر عفونت‌ها ایجاد شود که در اینجا اغلب از راه جنسی منتقل می‌شوند (فصل ۱۷). در آمریکای شمالی مهم‌ترین عوامل عفونی عبارتند از ویروس پاپیلوما‌ی انسانی (HPV) که عامل کوندیلوما آکومیناتوم و نتوپلازی اینتراپی‌تلیال وولو (VIN) است (بعداً بحث می‌شود)، ویروس هرپس سیمپلکس (۲ و ۱ HSV) که عامل هرپس ژنیتال با بثورات وزیکولار خاص آن است، نایسریا گنوره، یکی از عوامل عفونت چرکی غدد وولواژینال، تره‌پونما پالیدوم، عامل سیفلیس که با شانکر اولیه در محل تلقیح در وولو همراه است و کاندیدا که یک عامل بالقوه وولویت می‌باشد.

یکی از عوارض مهم وولویت انسداد مجاری ترشحات غدد بارتولین است. این انسداد ممکن است سبب اتساع دردناک غدد (یک کیست بارتولین) و تشکیل آبسه شود.

خلاصه

اختلالات پوششی غیر نئوپلاستیک

- لیکن اسکلروز با اپیتلیوم آتروفیک که اغلب با فیبروز درم همراه است، مشخص می شود.
- لیکن اسکلروز منجر به افزایش خفیف خطر ایجاد کارسینوم سلول سنگفرشی می گردد.
- لیکن سیمپلکس مزمن با اپیتلیوم ضخیم (هیپرپلازی) که اغلب حاوی ارتشاح التهابی است، مشخص می گردد.
- ضایعات لیکن اسکلروز و لیکن سیمپلکس مزمن جهت افتراق قطعی با سایر علل لکوپلاکی نظیر کارسینوم سلول سنگفرشی فرج باید تحت بیوپسی قرار بگیرند.

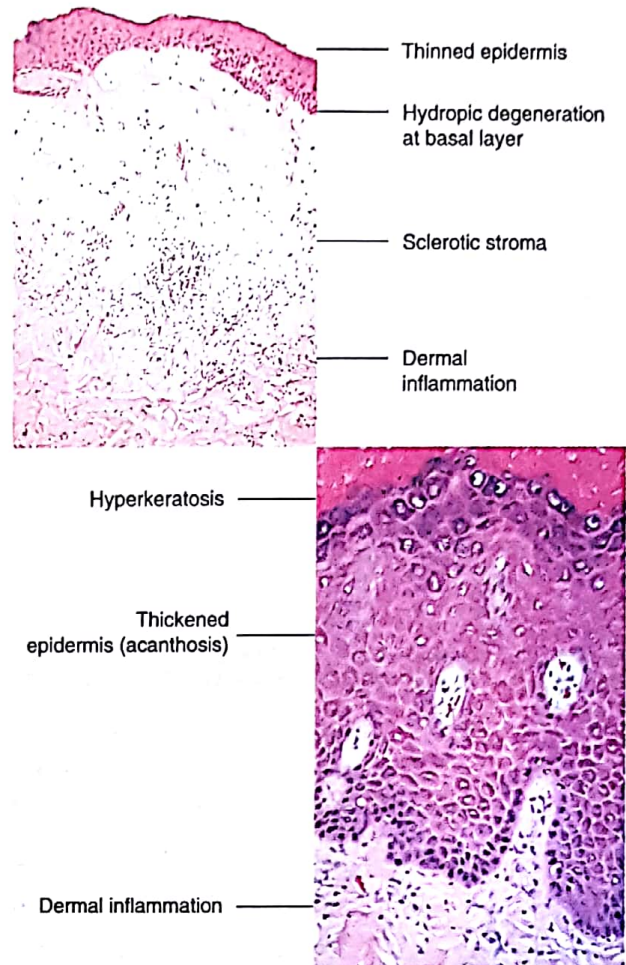
تومورها

کوندیلوماها

کوندیلوما نامی است که به هر ضایعه زگیلی در فرج اطلاق می شود. اکثر چنین ضایعاتی در یکی از دو نوع مجزا جای می گیرند: کوندیلوم لاتوم امروزه ندرتاً دیده می شود و ضایعاتی پهن، مرطوب، و مختصر برجسته هستند که در سیفیلیس ثانویه مشاهده می شوند (فصل ۱۷). نوع شایع تر یعنی کوندیلوم اکومیناتوم ممکن است پایپلری و به طور مشخصی برجسته بوده یا تا اندازه ای پهن و چروکیده باشد. آنها در هر جایی از سطح مقعدی تناسلی، گاهی به طور منفرد اما بیشتر اوقات به صورت ضایعات متعدد دیده می شوند. در فرج، قطر آنها از چند میلی متر تا چندین سانتی متر متفاوت بوده و به رنگ قرمز - صورتی تا صورتی - قهوه ای هستند (شکل ۱۸-۲). در بررسی بافت شناسی، ویژگی مشخصه سلولی ضایعه یعنی کویلو سیتوز یک تغییر سیتوپاتیک است که با واکوئلیزاسیون سیتوپلاسمی اطراف هسته و چروکیدگی حدود هسته به عنوان شاه علامت عفونت HPV مشخص می شود (شکل ۱۸-۲، فصل ۱۷ را نیز ببینید). در واقع کوندیلوما اکومیناتوم قویاً با زیرگروه های ۱۱ و ۶ HPV همراهی دارد. HPV از طریق جنسی قابل انتقال است و ضایعات مشابهی در مردان روی آلت و اطراف مقعد رخ می دهد. عفونت های ۱۱ و ۶ HPV خطر اندکی برای تغییر شکل بدخیم دارند و بنابراین کوندیلوم های فرج به طور شایع به سمت سرطان پیشرفت نمی کنند.

کارسینوم های فرج

کارسینوم فرج حدود ۳٪ کل سرطانهای دستگاه تناسلی زنانه را



شکل ۱-۱۸. تصویر بالا: لیکن اسکلروز. تصویر پایین: لیکن سیمپلکس مزمن. نماه های اصلی ضایعات در تصاویر نشان داده شده است.

احتمال ایجاد سرطان مشاهده نمی شود. ولی اغلب این ضایعه را می توان در اطراف سرطان های تثبیت شده فرج مشاهده کرد. که این امر احتمال وجود ارتباط با بیماری نئوپلاستیک را مطرح می کند.

لیکن اسکلروز و لیکن سیمپلکس مزمن ممکن است در نقاط مختلف بدن یک فرد به طور همزمان وجود داشته باشند و هر دو ضایعه می توانند به شکل لکوپلاکی تظاهر یابند. لکه ها یا پلاک های سفید مشابه در انواع دیگری از درماتوز های خوش خیم نظیر پسوریازیس و لیکن پلان (فصل ۲۳) و نیز ضایعات بدخیم فرج مثل کارسینوم سلول سنگفرشی درجا و کارسینوم سلول سنگفرشی مهاجم مشاهده می شوند. بنابراین بیوپسی و بررسی میکروسکوپی برای افتراق این ضایعات مشابه از نظر بالینی، ضروری می باشد.

در اغلب بیماران VIN به سمت درجات شدیدتر آتیپی پیشرفت می‌کند و در نهایت به کارسینوم درجا تبدیل می‌شود. با این وجود پیشرفت به کارسینوم مهاجم اجتناب‌ناپذیر نیست و اغلب پس از گذشت سال‌ها رخ می‌دهد. به نظر می‌رسد عوامل محیطی مثل سیگار کشیدن و نقص ایمنی خطر چنین پیشرفتی را افزایش می‌دهند.

شکل دوم کارسینوم فرج در زنهای مسن‌تر دیده می‌شود. این‌ها همراه با HPV نیستند ولی اغلب برای سالها قبل از آن، بیمار دچار تغییرات واکنشی اپی‌تلیال به خصوص لیکن اسکروز، بوده است. معمولاً اپیتلیوم پوشاننده فاقد تغییرات سیتولوژیک نمادین VIN می‌باشد ولی ممکن است آتیپی خفیف لایه بازال و کراتینیزاسیون بازال مشاهده شود. تومورهای مهاجم از این نوع تمایل دارند تمایز یافته و به شدت کراتینیزه باشند.

ریخت شناسی

VIN و کارسینوم‌های فرج در مراحل اولیه، به صورت نواحی لکوپلاکی به شکل لکه‌های سفیدرنگی از افزایش ضخامت اپیدرم تظاهر می‌کنند. در حدود یک چهارم موارد ضایعات به دلیل حضور ملانین پیگمانته هستند. در طول زمان این نواحی به تومورهای اندوفیتیکی زخمی یا تومورهای اگزوفیتیکی واضح تبدیل می‌شوند. تومورهای همراه با HPV اغلب متعدد و زگیلی شکل بوده و تمایل دارند به شکل کارسینوم سلول سنگفرشی با تمایز کم ظاهر شوند. در حالی که تومورهای فاقد HPV معمولاً منفردند و به صورت کارسینوم سلول سنگفرشی کراتینیزه و خوب تمایز یافته تظاهر می‌کنند.

هر دو شکل کارسینوم فرج تمایل دارند چندین سال در محل ابتدائی خود باقی بمانند ولی در نهایت مهاجم شده و معمولاً ابتدا به غدد لنفاوی موضعی گسترش می‌یابند. خطر متاستاز، ارتباط مستقیم با اندازه تومور و عمق تهاجم دارد. بیماران با تومورهای کمتر از ۲ سانتی‌متر بعد از برداشتن رادیکال ضایعه دارای میزان بقای پنج‌ساله حدود ۹۰٪ هستند در حالی که فقط ۲۰٪ افراد با ضایعات پیشرفته برای ده سال عمر می‌کنند.

بیماری پاژه خارج پستانی

بیماری پاژه یک تکثیر داخل اپیدرمی سلول‌های پوششی بدخیم است که در پوست فرج یا نوک پستان رخ می‌دهد. با این حال برخلاف پستان (که در آنجا بیماری پاژه همیشه با یک کارسینوم



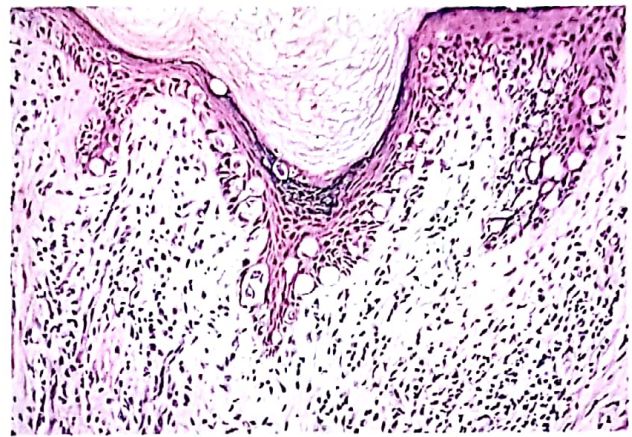
شکل ۲-۱۸ (A) کوندیلوم‌های متعدد فرج (B) خصوصیات هیستوپاتولوژیک کوندیلوما آکومیناتوم عبارتند از آکانتوز، هیپرکراتوز و واکوتیلیزاسیون سیتوپلاسمی (کویلو سیتوز، در مرکز).

شامل می‌شود و بیشتر در زنهایی که سنشان از ۶۰ سال بیشتر است رخ می‌دهد. تقریباً ۹۰٪ کارسینومها از نوع کارسینومهای سلول سنگفرشی بوده و سایر تومورها عمدتاً شامل آدنوکارسینومها، یا کارسینومهای سلول بازال هستند.

به نظر می‌رسد دو شکل مجزا از کارسینوم سلول سنگفرشی فرج وجود دارد. شکل ناشایعتر آن با گونه‌های پرخطر HPV (به ویژه زیرگروه‌های ۱۶ و ۱۸ HPV) همراه بوده و در زنان میانسال و به خصوص در سیگاری‌ها رخ می‌دهد. در این شکل، تغییرات پیش‌سرطانی در اپی‌تلیوم قبل از بروز کارسینوم وجود دارد که نتوپلازی داخل اپی‌تلیالی وولو (VIN) نامیده می‌شود.

بیماری پازه از ملانوم فرج که فاقد موسین است کمک‌کننده می‌باشد.

بیماری پازه داخل اپیدرمی ممکن است سال‌ها و حتی دهه‌ها بدون علائمی دال بر تهاجم دیده شود. با این وجود، وقتی همراهی با تومور درگیرکننده ضمایم پوست وجود داشته باشد، سلول‌های پازه‌ای ممکن است به طور موضعی تهاجم یابند و در نهایت متاستاز دهند. پس از بروز متاستاز، پیش‌آگهی ضعیف خواهد بود.



شکل ۳-۱۸. بیماری پازه فرج، همراه با سلول‌های توموری، بزرگ، دارای سیتوپلاسم روشن فراوان که در سراسر اپیدرم پراکنده شده‌اند.

خلاصه

کارسینوم سلول سنگفرشی فرج

● کارسینوم‌های سلول سنگفرشی فرج مرتبط با HPV معمولاً ضایعاتی با تمایز ضعیف و گاهی چند کانونی هستند و اغلب از نئوپلازی داخل اپیتلیالی وولو (VIN) منشأ می‌گیرند.

● کارسینوم‌های سلول سنگفرشی فرج غیرمرتبط با HPV در زنان مسن‌تر دیده می‌شوند و معمولاً تک‌کانونی و تمایز یافته و همراه با لیکن اسکلروز یا سایر ضایعات التهابی می‌باشند.

بیماری پازه فرج

● بیماری پازه فرج با پلاک‌های قرمز پوسته‌دار مشخص می‌شود که در اثر تکثیر سلول‌های پوششی بدخیم در داخل اپیدرم به وجود می‌آید. برخلاف بیماری پازه نوک پستان، معمولاً کارسینوم زمینه‌ای وجود ندارد.

● رنگ‌آمیزی PAS مثبت سلول‌های بیماری پازه را از ملانوم افتراق می‌دهد.

زمینه‌ای همراه است)، اکثریت موارد بیماری پازه فرج (خارج پستانی) هیچ تومور زمینه‌ای اثبات شده‌ای ندارند. در عوض به نظر می‌رسد منشأ سلول‌های پازه از سلول‌های پیش‌ساز اپیدرمی باشد. تنها در برخی موارد بیماری پازه در این محل با تومورهای زیرپوششی یا زیرمخاطی همراهی دارد که از ساختمان‌های غددی و مخصوصاً غدد عرق منشأ می‌گیرند.

بیماری پازه به صورت پلاک‌های قرمز، پوسته‌دار و دلمه بسته ظاهر می‌شود و نمای یک درماتیت التهابی را تقلید می‌کند. در بررسی بافت‌شناسی، سلول‌های اپیتلیوئید بزرگ با سیتوپلاسم فراوان رنگ‌پریده و گرانولار ظریف و نیز بندرت دارای واکوئل‌های سیتوپلاسمی به صورت منفرد یا گروهی وارد اپیتلیوم می‌شوند (شکل ۳-۱۸). وجود موسین که با رنگ‌آمیزی پریودیک اسید شیف (PAS) شناسایی می‌شود در افتراق

واژن

واژینیت

واژینیت یک وضعیت نسبتاً شایع بوده که معمولاً موقت است و پیامد بالینی ندارد. واژینیت با ایجاد ترشحات واژینال (لکوره) همراه است. انواع مختلفی از ارگانیزم‌ها در این وضعیت دخیلند از جمله باکتری‌ها، قارچ‌ها و انگل‌ها. تعداد زیادی از آنها همزیستان طبیعی بوده که تنها در زمینه دیابت، درمان آنتی‌بیوتیکی سیستمیک (که باعث از هم گسیختگی محیط میکروبی طبیعی

واژن^(۱) افراد بالغ ندرتاً محل بیماری اولیه است و بیشتر اوقات به طور ثانویه در اثر سرطان یا عفونت‌های برخاسته از اعضای مجاور (برای مثال دهانه رحم، فرج، مثانه و رکتوم) گرفتار می‌شود.

ناهنجاریهای مادرزادی واژن خوشبختانه شایع نبوده و شامل مواردی مثل فقدان کامل واژن، واژن دیواره‌دار یا دوگانه (معمولاً همراه با گردن رحم و گاهی رحم دیواره‌دار می‌باشد) و کیستهای جانبی مادرزادی مجرای گارتتر که از بقایای مجرای ولفین بر جای مانده، می‌باشد.

1- vagina

آدنوکارسینوم سلول روشن

در ۱۹۷۰ آدنوکارسینوم سلول روشن - یک تومور بسیار نادر - در گروهی از خانمهای جوان که مادران آنها در طی حاملگی از دی اتیل استیل بسترول برای پیشگیری از تهدید به سقط استفاده کرده بودند شناسایی شد. مطالعات پیگیری کننده نشان دادند که بروز این تومور در افرادی که در داخل رحم در معرض دی اتیل استیل بسترول بوده اند پایین است (کمتر از ۱ در ۱۰۰۰ و البته ۴۰ برابر بیش از افرادی که در معرض نبوده اند). با این وجود از آنجا که این عامل در آن زمان به وفور مورد استفاده قرار می گرفت، به نظر می رسد که به طور ثابتی خطر ایجاد سرطان را در افراد در معرض بالا می برد. در حدود یک سوم زنان در معرض تماس، آنکلوژیونهای میکروکیستیک یا غددی کوچک در مخاط واژن دیده می شود. این ضایعات خوش خیم، به صورت کانوهای دانه دانه قرمز ظاهر می شوند و در بررسی بافت شناسی از سلولهای مترشح موکوس یا استوانه ای مژک دار پوشیده شده اند. این وضعیت بالینی آدنوز واژینال نامیده می شود و آدنوکارسینوم سلول روشن از چنین ضایعات پیش سازی منشأ می گیرد.

سارکوم بوتریوتید (خوشه انگوری)

سارکوم بوتریوتید (رابدومیوسارکوم جنینی) یک نوع نادر سرطان اولیه واژن است که به صورت توده های پولیپوئید نرم تظاهر می کند. این تومور معمولاً در شیرخواران و کودکان زیر پنج سال دیده می شود. ممکن است در سایر محلها مثل مثانه و مجاری صفرا دیده شود. این ضایعات مشروحاً در فصل ۲۰ بحث می شوند.

می شود، نقص ایمنی، حاملگی یا سقط اخیر، بیماریزا می شوند. عفونت گونوکوکی اولیه واژن در بزرگسالان نادر است. ارگانیسم های دیگری که به دلیل شیوعشان قابل ذکر هستند، عبارتند از کاندیدا آلیکانس و تریکومونا وازینالیس. واژینیت کاندیدیایی (مونیلیایی) با یک ترشح سفید شبیه شیر دلمه بسته مشخص می شود. این ارگانیسم در ۵٪ زنان جزء فلور طبیعی واژن می باشد. بنابراین عفونت علامت دار تقریباً همیشه بیانگر یکی از عوامل مستعدکننده ذکر شده و یا سوارشدن عفونت با یک گونه جدید و مهاجم تر است. تریکومونا وازینالیس یک ترشح حجیم آبکی خاکستری متمایل به سبز ایجاد می کند که در آن انگل ها در زیر میکروسکوپ قابل مشاهده اند. تریکومونا را در ۱۰٪ خانمهای بدون علامت می توان مشاهده نمود. بنابراین عفونت فعال معمولاً ناشی از انتقال جنسی یک گونه جدید است.

نئوپلاسم های بدخیم

کارسینوم سلول سنگفرشی

کارسینوم سلول سنگفرشی واژن، سرطانی بسیار ناشایع بوده و معمولاً در خانمهای مسن تر از ۶۰ سال در زمینه عوامل خطر سازی مشابه عوامل خطر ساز کارسینوم گردن رحم (که در ادامه توضیح داده می شود) رخ می دهد. نئوپلازی داخل اپیتیلیالی واژن، ضایعه ای پیش ساز است که تقریباً همیشه با عفونت HPV همراهی دارد. در بیش از نیمی از موارد کارسینوم مهاجم سلول سنگفرشی واژن، HPV DNA یافت شده است و احتمالاً این موارد از VIN حاوی HPV منشأ می گیرند.

گردن رحم

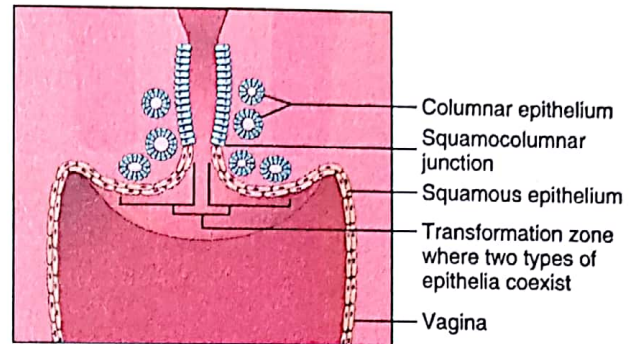
اکثر ضایعات گردن رحم آماسهای نسبتاً معمولی (سرویسیت) هستند ولی گردن رحم محل یکی از شایع ترین سرطانها در خانمهای سراسر جهان نیز می باشد.

سرویسیت

وضعیت های التهابی سرویکس کاملاً شایع بوده و با ترشحات چرکی از واژن همراه می باشد. سرویسیت به دو دسته عفونی و غیر عفونی تقسیم می شود. گرچه به دلیل وجود فلور طبیعی

واژینال شامل میکروبیهای هوازی و غیرهوازی واژینال، استرپتوکوک ها، استافیلوکوک ها، انتروکوک ها و اشیرشیا کلی افتراق این دو دسته مشکل است. مهمتر از اینها کلامیدیا تراکوماتیس، اورئوپلازما اورئولیتیکوم، تریکومونا وازینالیس، انواع کاندیدا، نایسریا گونوره آ، HSV-2 (عامل هرپس تناسلی) و انواع خاصی از HPV است که همه اینها اغلب از طریق تماس آمیزشی منتقل می شوند. تاکنون کلامیدیا تراکوماتیس شایع ترین این پاتوژن ها بوده و مسبب ۴۰٪ از موارد سرویسیت مشاهده شده در درمانگاه های بیماریهای منتقله از

محل سوراخ سرویکال می‌پیوندد. همزمان با بلوغ، محل تلاقی سنگفرشی - استوانه‌ای دچار بیرون‌زدگی می‌شود و بنابراین پوشش استوانه‌ای در سطح اگزوسرویکس قابل رؤیت می‌گردد. با این وجود سلول‌های استوانه‌ای که در خارج قرار گرفته‌اند در نهایت دچار متاپلازی سنگفرشی شده و ناحیه‌ای را تحت عنوان ناحیه بینابینی تشکیل می‌دهند (شکل ۴-۱۸).



شکل ۴-۱۸. تکامل ناحیه بینابینی گردن رحم.

پاتوزنز

HPV، عامل مسبب نتوپلازی گردن رحم، تمایلی برای ابتلای سلول‌های سنگفرشی نابالغ ناحیه بینابینی دارد. اغلب عفونت‌های HPV گذرا بوده و در عرض چند ماه توسط یک پاسخ التهابی حاد و مزمن از بین می‌روند. با این حال، گروهی از عفونت‌ها پایدار می‌مانند و برخی از اینها به سمت نتوپلازی داخل اپیتلیالی سرویکس (CIN) (یک ضایعه پیش‌ساز که بیشتر کارسینوم‌های مهاجم سرویکس از آن منشأ می‌گیرند) پیشرفت می‌کنند.

با استفاده از روش‌های مولکولی تقریباً در تمام موارد CIN و کارسینوم‌های سرویکس HPV یافت می‌شود. بنابراین عوامل خطر ساز مهم برای ایجاد CIN و کارسینوم مهاجم مستقیماً به تماس با HPV مرتبط بوده و عبارتند از:

- سن پایین در اولین تماس جنسی
 - شرکای جنسی متعدد
 - یک شریک مذکر با شریک‌های جنسی قبلی متعدد
 - عفونت پایدار با گونه‌های «پرخطر» پاپیلوما ویروس
- گرچه عفونت HPV در نابالغ‌ترین سلول‌های سنگفرشی لایه بازال رخ می‌دهد، تکثیر HPV DNA در سلول‌های سنگفرشی تمایز یافته‌تر رویی انجام می‌گیرد. سلول‌های سنگفرشی به طور طبیعی در این مرحله از بلوغ قادر به تکثیر DNA نیستند، ولی سلول‌های سنگفرشی آلوده به HPV به دلیل بیان دو انکو پروتئین قدرتمند به نام‌های E6 و E7 که در ژنوم HPV کد می‌شوند می‌توانند این عمل را انجام دهند. پروتئین‌های E6 و E7 به ترتیب به دو سرکوبگر تومور مهم یعنی p53 و Rb متصل می‌شوند و آنها را غیرفعال می‌کنند (فصل ۵) و با انجام این کار باعث پیشبرد رشد و افزایش استعداد به جهش‌های دیگری می‌شوند که ممکن است در نهایت به کارسینوزن منجر گردند.

سروتیپ‌های شناخته شده HPV براساس تمایل آنها به القاء کارسینوزن به انواع «پرخطر» و «کم‌خطر» تقسیم

طریق آمیزش (STD) می‌باشند. عفونت‌های هرپسی با اینکه شیوع کمتری دارند، حائز اهمیت هستند زیرا انتقال مادر به نوزاد در هنگام تولد ممکن است باعث عفونت هرپسی سیستمیک جدی و گاه کشنده در نوزاد شود.

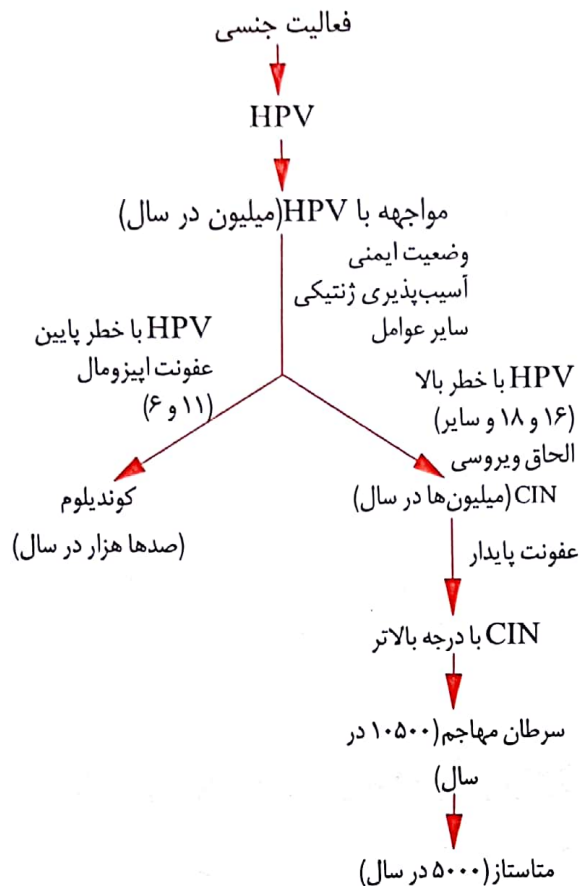
ریخت‌شناسی

سرویسیت غیراختصاصی ممکن است به دو شکل حاد یا مزمن رخ دهد. نوع حاد نسبتاً ناشایع بوده و محدود به زنان در دوره بعد از زایمان می‌باشد که معمولاً توسط استافیلوکوک‌ها یا استرپتوکوک‌ها ایجاد می‌گردد. سرویسیت مزمن شامل التهاب و بازسازی پوشش است که درجاتی از آن به طور شایع در تمام زنان در سن باروری مشاهده می‌شود. پوشش سرویکس ممکن است هیپرپلازی و تغییرات واکنشی را هم در مخاط استوانه‌ای و هم در مخاط سنگفرشی نشان دهد. در نهایت پوشش استوانه‌ای دچار متاپلازی سنگفرشی می‌شود.

سرویسیت به طور شایعی در معاینات معمول و یا به دلیل لکوره جلب توجه می‌کند. کشت ترشحات باید با احتیاط زیادی تفسیر شود، زیرا (همان‌طور که قبلاً ذکر شد) ارگانیسم‌های همزیست تقریباً همیشه در این محل وجود دارند. تنها مشخص کردن پاتوزن‌های شناخته شده، کمک‌کننده است.

نتوپلازی گردن رحم

اغلب تومورهای گردن رحم منشأ پوششی دارند و در اثر گونه‌های انکوژن ویروس پاپیلوما‌ی انسانی (HPV) ایجاد می‌شوند. در طی تکامل، پوشش استوانه‌ای مترشح موکوس اندوسرویکس به پوشش سنگفرشی پوشانده اگزوسرویکس در



شکل ۵-۱۸. پیامدهای احتمالی عفونت پاپیلوماویروس انسانی (HPV). همان طور که در متن آمده است، پیشرفت با الحاق ویروس و کسب جهش‌های اضافی همراه می‌باشد. CIN؛ نتوپلازی داخل اپی‌تلیالی سرویکس

این وجود استثنائاتی هم گزارش شده است و برخی بیماران در هنگام تشخیص اولیه بیماری، CINIII داشته‌اند. در کل هر چه درجه CIN بالاتر باشد احتمال پیشرفت آن بیشتر است. با این وجود لازم به ذکر است که در بسیاری از موارد حتی ضایعات درجه بالا نیز به سمت سرطان پیشرفت نمی‌کنند و حتی پسرفت می‌نمایند. از آنجا که تصمیم‌گیری در درمان بیمار دو حالت دارد (یعنی پایش بیمار در مقابل درمان جراحی) این سیستم درجه‌بندی سه‌گانه اخیراً به یک سیستم ساده‌تر دوگانه تبدیل شده است که در آن CINI، ضایعه داخل اپی‌تلیالی سنگفرشی درجه پایین (LSIL) نامیده می‌شود و CINII و CINIII با هم در یک دسته قرار گرفته و ضایعه داخل اپی‌تلیالی سنگفرشی درجه بالا (HSIL) نام می‌گیرند. همان طور که در جدول ۱-۱۸ آمده است تصمیم‌گیری برای درمان HSIL و پایش LSIL براساس تفاوت‌های موجود در سیر طبیعی این دو دسته ضایعه می‌باشد.

می‌شوند. عفونت‌های پرخطر HPV مهم‌ترین عوامل خطر ساز در ایجاد CIN و کارسینوم می‌باشند. دو گونه HPV پرخطر یعنی انواع ۱۶ و ۱۸ مسئول تقریباً ۷۰٪ موارد CIN و کارسینوم سرویکس هستند. در مجموع، عفونت با سروتیپ‌های پرخطر HPV با احتمال بیشتری پایدار باقی می‌ماند که عاملی خطر ساز برای پیشرفت به سمت کارسینوم است. این زیرگروه‌های HPV تمایل به وارد شدن به ژنوم سلول میزبان را دارند که این واقعه با پیشرفت مرتبط است. از سوی دیگر گونه‌های کم‌خطر HPV (نظیر انواع ۶ و ۱۱) با ایجاد کوندیلوما در دستگاه تناسلی تحتانی (شکل ۵-۱۸) همراهند و وارد ژنوم میزبان نمی‌شوند بلکه به صورت DNA ویروسی اپیزومال آزاد باقی می‌مانند. علی‌رغم ارتباط قوی بین عفونت HPV و سرطان سرویکس، HPV برای ایجاد فرآیند نتوپلاستیک کافی نیست. همانگونه در ادامه ذکر می‌شود، موارد متعددی از ضایعات پیش‌ساز درجه بالای آلوده به HPV، به سمت سرطان مهاجم پیشروی نمی‌کنند. پیشرفت دیسپلازی سرویکس به سرطان سرویکس به عوامل مختلفی از قبیل وضعیت ایمنی و هورمونی یا عفونت همزمان با سایر عوامل منتقله از راه جنسی نسبت داده می‌شود. اخیراً جهش سوماتیک اکتسابی در ژن سرکوبگر تومور LKB1 در بیش از ۲۰ درصد سرطان‌های سرویکس شناسایی شده است. LKB1 اولین بار به عنوان ژن جهش یافته در سندرم پوتز - جگرز شناخته شد. این سندرم یک وضعیت اتوزومال غالب است که با پولیپ‌های هامارتومی دستگاه گوارش (فصل ۱۴) و افزایش قابل توجه خطر ایجاد بدخیمی‌های اپی‌تلیال در نواحی آناتومیک مختلف از جمله سرویکس مشخص می‌شود. LKB1 در سرطان ریه هم مکرراً غیرفعال می‌شود. پروتئین LKB1 یک سرین - ترئونین کیناز است که AMPK (یک حسگر متابولیک) را فسفریله و فعال می‌سازد. AMPK نیز به نوبه خود رشد سلول را از طریق کمپلکس mTOR تنظیم می‌نماید.

نتوپلازی داخل اپی‌تلیالی سرویکس

کارسینوژنز مرتبط با HPV با تغییرات پوششی پیش‌بدخیمی به نام CIN شروع می‌شود، که معمولاً سال‌ها و گاه دهه‌ها قبل از ایجاد سرطان واضح وجود دارد. در راستای این عقیده اوج بروز CIN در حدود ۳۰ سالگی است در حالی که کارسینوم مهاجم در حدود ۴۵ سالگی به اوج می‌رسد. CIN معمولاً به صورت دیسپلازی درجه پایین (CINI) شروع می‌شود و با گذشت زمان به دیسپلازی متوسط (CINII) و شدید (CINIII) پیشرفت می‌کند. با

جدول ۱-۱۸. سیر طبیعی ضایعات سنگفرشی داخل اپیتلیالی (SILs)

ضایعه	پسرفت	پایدار ماندن	پیشرفت
LSIL (CINI)	۶۰٪	۳۰٪	۱۰٪ (به سمت HSIL)
HSIL (CINII, III)	۳۰٪	۶۰٪	۱۰٪ (به سمت کارسینوم)*

LSIL: SIL درجه پایین، HSIL: SIL درجه بالا

* پیشرفت در طول ۱۰ سال

می‌شود. سلولهای لایه سطحی معمولاً تا حدی تمایز یافته‌اند و گاه تغییرات کویلوستیک ذکر شده را نشان می‌دهند. مرحله بعدی CIN III است که با فقدان تقریباً کامل بلوغ، تنوع بسیار بیشتر در اندازه هسته و سلول، ناهمگونی کروماتین، قرارگرفتن نامتناسب سلولها نسبت به هم و میتوزهای طبیعی یا غیرطبیعی مشخص می‌شود. این تغییرات تقریباً تمام لایه‌های پوششی را در بر می‌گیرند. معمولاً تغییرات کویلوستیتی وجود ندارد. این ویژگی‌های بافت‌شناسی با نمای سیتولوژی نشان داده شده در شکل ۷-۱۸ مطابقت دارند. همان طور که قبلاً ذکر شد، برای مقاصد بالینی CIN به دو دسته LSIL (CINI) و HSIL (CIN II و CIN III) تقسیم می‌شود.

CIN بدون علامت است و به دنبال یک نتیجه غیرطبیعی پاپ اسمیر، از نظر بالینی مورد توجه قرار می‌گیرد. این موارد با کولپوسکوپی پیگیری می‌شوند. در طی روند کولپوسکوپی از اسید استیک برای مشخص کردن محل ضایعات و نواحی که باید تحت بیوپسی قرار بگیرند، استفاده می‌شود. خانم‌های دچار LSIL که توسط بیوپسی تأیید شده‌اند، به صورت محافظه‌کارانه و به دقت پایش می‌شوند، در حالی که مبتلایان به HSIL تحت برداشت جراحی (بیوپسی مخروطی)^(۱) قرار می‌گیرند. اسمیرهای پیگیرانه و معاینه بالینی برای بیماران مبتلا به HSIL در تمام عمر الزامی است. زیرا این خانم‌ها در خطر ابتلا به سرطان‌های سرویکس، فرج و واژن مرتبط با HPV می‌باشند.

کارسینوم مهاجم گردن رحم

شایع‌ترین سرطان سرویکس، سرطان سلول سنگفرشی (۷۵٪) بوده و بعد از آن آدنوکارسینوم‌ها و کارسینوم‌های مخلوط

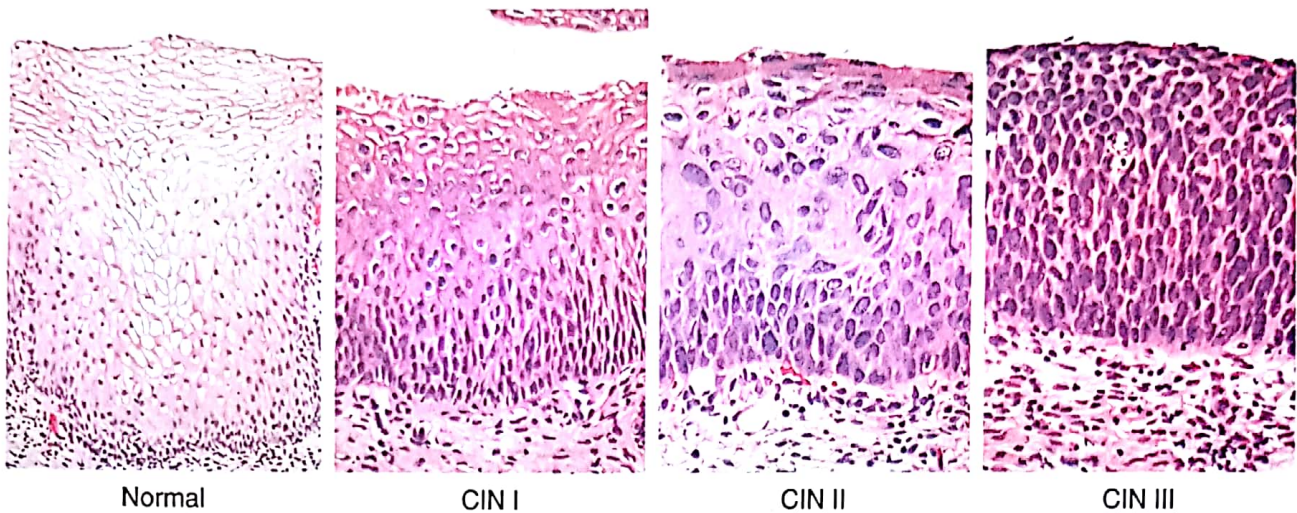
ضایعات پیش‌سرطانی سرویکس با اختلالاتی در اسمیرهای سیتولوژی (پاپ اسمیر) همراهند که مدت‌ها قبل از هرگونه ناهنجاری قابل رؤیت در معاینه ظاهری، شناسایی می‌شوند. تشخیص زودرس تغییرات دیسپلاستیک دلیل منطقی انجام تست پاپانیکولاو (Pap) است. در این تست سلول‌ها از ناحیه بینابینی تراشیده شده و توسط میکروسکوپ مورد بررسی قرار می‌گیرند. تا به امروز پاپ اسمیر موفق‌ترین تست غربالگری سرطان بوده است. در ایالات متحده غربالگری پاپ به طور قابل توجهی بروز تومورهای مهاجم سرویکس را به حدود ۱۲,۰۰۰ مورد در سال و مرگ و میر ناشی از آن را به حدود ۴۰۰۰ مورد در سال کاهش داده است. در واقع کانسر سرویکس دیگر در میان ۱۰ علت اول مرگ ناشی از سرطان زنان ایالات متحده قرار نمی‌گیرد. به طور متناقض، بروز CIN افزایش یافته و در حال حاضر به ۵۰,۰۰۰ مورد در سال رسیده است. مسلماً افزایش میزان تشخیص در این امر دخالت دارد.

واکسن چهار ظرفیتی HPV برای انواع ۱۶، ۱۸ و ۱۱ که اخیراً ارائه شده است، در پیشگیری از عفونت HPV بسیار مؤثر است و انتظار می‌رود فراوانی زگیل‌های تناسلی و سرطان‌های سرویکس مرتبط با این سروتایپ‌های HPV را به شدت کاهش دهد. این واکسن علی‌رغم کارایی که دارد، نیاز به غربالگری مرسوم سرطان سرویکس را مرتفع نمی‌سازد. بسیاری از زنان در معرض خطر قبلاً آلوده شده‌اند و واکسن تنها در مقابل برخی از سروتایپ‌های انکوژن HPV محافظت ایجاد می‌کند.

ریخت‌شناسی

شکل ۶-۱۸ سه مرحله CIN را نشان می‌دهد. CINI با تغییرات دیسپلاستیک در یک سوم تحتانی پوشش سنگفرشی و تغییرات کویلوستیتی در لایه‌های فوقانی پوشش مشخص می‌شود. در CINII دیسپلازی به یک سوم میانی پوشش گسترش یافته و به شکل تأخیر در بلوغ کراتینوسیتی ظاهر می‌شود. CINIII همچنین با تنوع در اندازه سلول و هسته، ناهمگونی کروماتین هسته‌ای و وجود میتوز در بالای لایه بازال همراه است که به ثلث میانی پوشش نیز کشیده

1- cone biopsy



شکل ۶-۱۸. طیف نتوبلازی داخل اپی تلیالی گردن رحم (CIN)، اپی تلیوم سنگفرشی طبیعی برای مقایسه آورده شده است؛ CIN I با آتیبی کویلوستی، CIN II با آتیبی پیشرونده در تمام لایه های پوشش و CIN III (کارسینوم درجا) با آتیبی منتشر و فقدان بلوغ سلولی.

«سرویکس خمره ای» پدید می آورند که با لمس مستقیم قابل تشخیص است. گسترش تومور به بافت های نرم اطراف رحم باعث ثابت شدن رحم به ساختمانهای لگنی اطراف می شود. احتمال گسترش تومور به غدد لنفاوی لگنی به عمق تهاجم تومور و وجود سلول های توموری در فضاهای عروقی بستگی دارد. خطر متاستاز از کمتر از ۱٪ برای تومور با عمق کمتر از ۳ میلی متر به بیشتر از ۱۰٪ وقتی که تهاجم بیشتر از ۳ میلی متر باشد، افزایش می یابد. بجز تومورهای ناشیایی با تمایز نورواندوکراین که همگی رفتار تهاجمی دارند، سرطانهای سرویکس بر اساس میزان تمایز سنگفرشی خود درجه بندی می شوند.

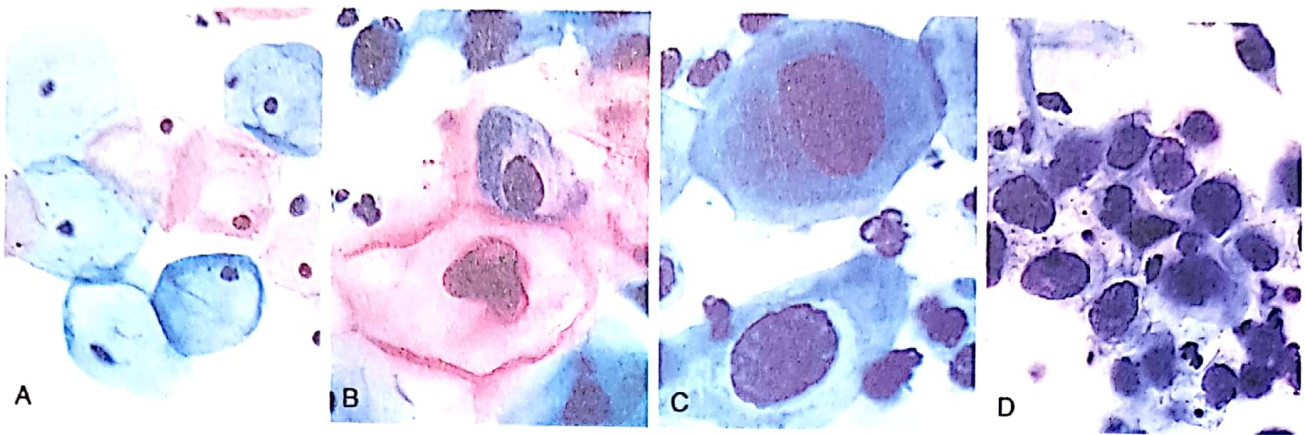
سیر بالینی

سرطان مهاجم سرویکس، اغلب در خانمهایی دیده می شود که هرگز پاپ اسمیر نداشته اند یا برای سال های متمادی تحت غربالگری قرار نگرفته اند. در این موارد سرطان سرویکس معمولاً علامت دار است و بیماران با خونریزی غیرمنتظره از واژن، لکوره، آمیزش دردناک (دیس پارونی) یا سوزش ادرار توجه بالینی را به خود معطوف می کنند. درمان شامل جراحی هیستریکتومی و دیسکسیون گره های لنفاوی می باشد. کارسینوم های کوچک میکروانوازیو ممکن است با بیوپسی مخروطی درمان شوند. مرگ و میر بیش از همه با مرحله (۲)

آدنواسکواموس (۲۰٪) و کارسینوم های نورواندوکراین با سلول کوچک (کمتر از ۵٪) قرار دارند. تمام انواع این سرطان ها در اثر HPV ایجاد می شوند. نکته جالب اینکه میزان نسبی آدنوکارسینوم ها در دهه های اخیر افزایش پیدا کرده است، که دلیل این امر کاهش بروز کارسینوم سنگفرشی مهاجم و نیز کشف ضایعات غددی در پاپ اسمیر به میزان کمتر از حد مطلوب می باشد. سن اوج بروز کارسینوم سلول سنگفرشی حدود ۴۵ سالگی است که در برخی موارد ۱۰ تا ۱۵ سال پس از تشخیص CIN پیش ساز آن می باشد. همان طور که قبلاً ذکر شد، پیشرفت CIN به سمت کارسینوم مهاجم، متغیر و غیرقابل پیش بینی است و نیازمند عفونت HPV همراه با جهش در ژن های نظیر LKB می باشد. عوامل خطر برای پیشرفت شامل سیگار کشیدن و عفونت ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) هستند که مورد دوم مطرح کننده نقش مراقبت ایمنی در تحت کنترل نگهداشتن CIN است. گرچه عوامل خطر ممکن است در جداسازی بیماران که احتمال پیشرفت CIN به کارسینوم را دارند، کمک کننده باشند ولی تنها راه مطمئن برای پایش سیر بیماری، معاینات بالینی مکرر همراه با بیوپسی ضایعات مشکوک است.

ریخت شناسی

کارسینوم مهاجم سرویکس، در ناحیه بینابینی^(۱) ایجاد می شود و اندازه آن از ضایعات میکروسکوپی با تهاجم به استروما تا توموری کاملاً واضح و اگزوفیتیک متغیر است (شکل ۸-۱۸). تومورهایی که سرویکس را احاطه کرده و به داخل استرومای زیرین نفوذ می کنند، حالتی به نام

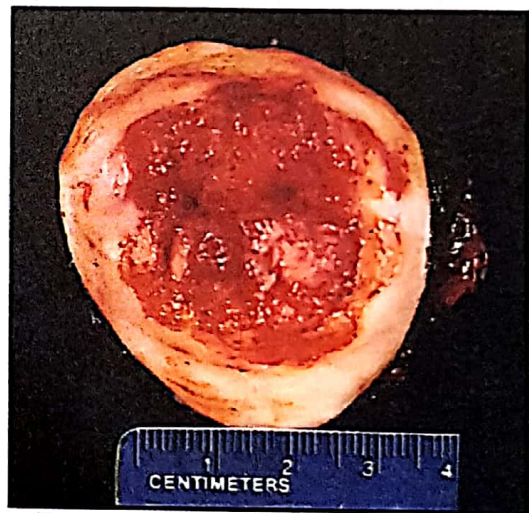


شکل ۷-۱۸. ویژگی‌های سیتولوژیک نئوپلازی داخل اپی‌تلیالی گردن رحم (CIN) در اسمیر پاپانیکولا. سلول‌های سنگفرشی سطحی ممکن است قرمز یا آبی رنگ بگیرند. (A) سلول‌های پوششی سنگفرشی سطحی ریزش یافته طبیعی. (B) CIN I - ضایعه داخل اپی‌تلیالی سنگفرشی درجه پایین (LSIL)، (C و D) به ترتیب CIN II و CIN III - هر دو ضایعات داخل اپی‌تلیالی سنگفرشی درجه بالا (HSIL) هستند. به کاهش سیتوپلاسم و افزایش نسبت هسته به سیتوپلاسم همراه با بالارفتن درجه ضایعه توجه کنید، این امر به معنی از دست‌رفتن پیشرونده تمایز سلولی در سطح ضایعات گردن رحم است که این سلول‌ها از سطح آن ریزش یافته‌اند (شکل ۶-۱۸).

خلاصه

سرطان‌های گردن رحم

- عوامل خطر ساز کارسینوم گردن رحم به تماس با HPV نظیر سن پایین در زمان اولین تماس جنسی، شرکای جنسی متعدد و عوامل دیگری از قبیل سیگار و نقص ایمنی مرتبط‌اند.
- تقریباً تمام کارسینوم‌های گردن رحم در اثر عفونت HPV مخصوصاً انواع پرخطر ۱۶، ۱۸، ۳۱ و ۳۳ ایجاد می‌شوند. واکسن HPV در پیشگیری از عفونت با HPV انواع ۱۶ و ۱۸ مؤثر است.
- HPV پروتئین‌های E6 و E7 را بیان می‌کند که به ترتیب سرکوب کننده‌های تومور p53 و Rb را غیر فعال می‌سازند و منجر به افزایش تکثیر سلول و مهار آپوپتوز القا شده با آسیب DNA می‌شوند. از دست‌رفتن ژن LKB1 نیز در این فرآیند دخیل است.
- در دیس‌پلازی درجه بالای سرویکس (CIN II, III) HPV به درون ژنوم سلول میزبان وارد می‌شود.
- تمام عفونت‌های HPV به سمت CIN III یا کارسینوم مهاجم پیشرفت نمی‌کنند. سیر زمانی از عفونت تا ایجاد بیماری مهاجم معمولاً ۱۰ سال یا بیشتر به طول می‌انجامد.
- پاپ اسمیر یک ابزار غربالگری بسیار مؤثر در شناسایی دیس‌پلازی و کارسینوم گردن رحم بوده و استفاده از آن باعث کاهش قابل توجه در بروز کارسینوم سرویکس شده است.



شکل ۸-۱۸. سوراخ سرویکس که توسط کارسینوم سرویکس اگزوفیتیک و مهاجم احاطه شده است.

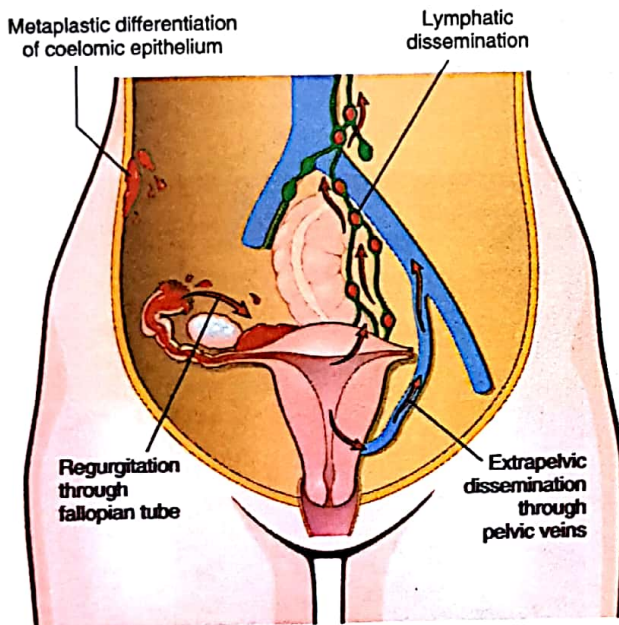
تومور مرتبط است و در مورد کارسینوم‌های نورواندوکراین به نوع سلول وابسته می‌باشد. اغلب بیماران دچار بیماری پیشرفته در اثر تهاجم موضعی قوت می‌کنند و نه متاستاز دوردست. به ویژه، نارسایی کلیه ناشی از انسداد مثانه و حالب‌ها یکی از علل شایع مرگ است.

پولیپ اندوسرویکس

همان سلولهای استوانه‌ای مترشح‌ه موسینی تشکیل شده است که کانال اندوسرویکس را می‌پوشانند. استروما ادماتو بوده و ممکن است حاوی سلولهای تک هسته‌ای پراکنده باشد. التهاب مزمن اضافه شده، ممکن است منجر به متاپلازی سنگفرشی اپی‌تلیوم پوشاننده و ایجاد زخمهایی شود. این ضایعات ممکن است خونریزی کنند و بنابراین مورد توجه قرار گیرند ولی فاقد ظرفیت بدخیمی هستند.

پولیپ‌های اندوسرویکس توده‌هایی خوش‌خیم و شبه پولیپی هستند که از مخاط اندوسرویکس (گاهی اوقات از گزوسرویکس) بیرون می‌زنند. اندازه آنها تا چند سانتی‌متر می‌رسد؛ نرم و قابل لمس بوده و دارای سطحی صاف و براق هستند که در زیر آن فضاهای کیستیک متسع حاوی ترشحات موسینی قرار دارند. پوشش سطحی و پوشش کیستهای زیرین از

جسم رحم



شکل ۹-۱۸. منشأهای بالقوه اندومتریوز.

جسم رحم از مخاط اندومتر و عضله صاف میومتر در زیر آن تشکیل شده است. شایع‌ترین و مهم‌ترین اختلالات رحم در اینجا مورد بحث قرار می‌گیرند.

اندومتری

بسته به اینکه پاسخ نوتروفیلی غالب است یا پاسخ لنفوپلاسماسیتی، التهاب اندومتر را به ترتیب به دو دسته حاد و مزمن تقسیم می‌کنند. در مجموع جهت تشخیص اندومتری مزمن حضور پلاسماسل‌ها الزامی است زیرا لنفوسیت‌ها به طور طبیعی در اندومتر حضور دارند.

اندومتری اغلب پیامد بیماری التهابی لگن بوده و معمولاً ناشی از نایسریا گنوره یا کلامیدیا تراکوماتیس می‌باشد. در بررسی بافت‌شناسی، ارتشاح نوتروفیلی در اندومتر سطحی و غدد به همراه ارتشاح لنفوپلاسماسیتی در استروما دیده می‌شود. فولیکول‌های لنفوی برجسته معمولاً در عفونت کلامیدیایی دیده می‌شوند. سل منجر به اندومتری گرانولومایی می‌گردد، که اغلب با سالپنژیت و پریتونیت سلی همراهی دارد. اندومتری سلی در ایالات متحده بیشتر در افراد مبتلا به نقص ایمنی دیده می‌شود ولی در کشورهای که سل، اندمیک است، شیوع بیشتری داشته و باید در تشخیص افتراقی بیماری التهابی لگن در زنانی که اخیراً از مناطق اندمیک مهاجرت کرده‌اند، در نظر گرفته شود.

همچنین اندومتری ممکن است ناشی از احتباس محصولات حاملگی به دنبال سقط یا زایمان یا وجود جسم خارجی از قبیل ابزار ضد حاملگی داخل رحمی (IUD) باشد. اجسام خارجی یا بافت احتباس یافته کانونی جهت عفونت بوده و عفونت اغلب توسط فلور موجود در واژن یا دستگاه گوارش و به صورت صعودی رخ می‌دهد. برداشتن بافت یا جسم خارجی

مسبب عفونت، منجر به بهبودی می‌گردد. از نظر بالینی تمام اشکال اندومتری ممکن است با تب، درد شکم و اختلالات قاعدگی تظاهر کنند. به علاوه خطر بالاتری برای ناباروری و حاملگی نابجا وجود دارد که دلیل آن آسیب‌دیدگی و اسکار لوله‌های فالوپ است.

آدنومیوز

آدنومیوز به رشد لایه بازال اندومتر به سمت پایین و بدخل میومتر گفته می‌شود. آشیانه‌هایی از استرومای اندومتر، غدد آن، یا هر دو در عمق میومتر بین دسته‌های عضلانی جای می‌گیرند. حضور نابجای بافت اندومتر باعث هیپرتروفی واکنشی میومتر

بنابراین نظریه انتشار رگی یا لنفاوی برای توضیح اندومتر خارج لگنی یا داخل غده‌های لنفاوی پیشنهاد شده است. به طور قابل قبولی، همه راهها در موارد خاصی معتبر هستند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که بافت اندومتریوزی نه تنها نابجا بلکه غیرطبیعی نیز هست. در مقایسه با اندومتر طبیعی، بافت اندومتریوزی سطوح افزایش یافته‌ای از واسطه‌های التهابی به ویژه پروستاگلاندین E_2 را نشان می‌دهد و به دلیل فعالیت زیاد آروماتاز در سلول‌های استرومایی، استروژن بیشتری تولید می‌کند. این تغییرات حفظ و دوام بافت اندومتریوزی را در محل‌های خارجی تقویت می‌کنند (یک ویژگی کلیدی در پاتوژنز اندومتریوز) و آثار مفید مهارکننده‌های COX-2 و مهارکننده‌های آروماتاز را در درمان اندومتریوز توضیح می‌دهند.



شکل ۱۰-۱۸. اندومتریوز تخمدان. برش تخمدان یک کیست اندومتریوزی بزرگ حاوی خون تجزیه شده (کیست «شکلانی») را نشان می‌دهد.

ریخت شناسی

برخلاف آدنومیوز، اندومتریوز تقریباً همیشه حاوی اندومتر با عملکرد است که تحت تأثیر خونریزی دوره‌ای قرار می‌گیرد. بخاطر تجمع خون در این کانونهای نابجا، آنها معمولاً از نظر ماکروسکوپی به صورت ندولها یا بذرهای قرمز قهوه‌ای دیده می‌شوند. اندازه آنها از حد میکروسکوپی تا قطر ۱-۲ سانتی‌متر متفاوت بوده و بر روی سطح سروزی گرفتار یا درست زیر آن قرار دارند. اغلب ضایعات منفرد بهم پیوسته و تشکیل توده‌های بزرگتر را می‌دهند. هنگامیکه تخمدانها گرفتار می‌شوند، ضایعات ممکن است کیست‌های بزرگ مملو از خون را ایجاد کنند که زمانی که خون قدیمی می‌شود به رنگ قهوه‌ای در می‌آیند (کیستهای شکلانی) (شکل ۱۰-۱۸). تراوش و ارگانیزاسیون خون و فیبروز وسیع ایجاد شده سبب چسبندگی میان ساختمانهای لگنی، انسداد انتهای شرابه‌ای لوله‌های رحمی و بهم خوردن شکل لوله‌های رحمی و تخمدانها می‌گردد. تشخیص بافت‌شناسی در تمام محلها به یافتن دو خصوصیت از سه خصوصیت زیر بستگی دارد: غدد اندومتری، استرومای اندومتر و رنگدانه هموسیدرین.

ویژگی‌های بالینی

تظاهرات بالینی اندومتریوز به انتشار ضایعات بستگی دارد. جوشگاه وسیع لوله‌های رحمی و تخمدانها اغلب موجب احساس ناراحتی در ربع‌های تحتانی شکم و سرانجام نازایی می‌گردد. گرفتاری دیواره رکتوم ممکن است باعث درد هنگام اجابت مزاج شود، حال آنکه درگیری سروز رحم یا مثانه می‌تواند به ترتیب

شده و سبب ایجاد رحمی بزرگ و کروی می‌شود که دیواره‌ای ضخیم دارد. از آنجا که غدد آدنومیوز از لایه قاعده‌ای اندومتر منشأ می‌گیرند، دچار خونریزی دوره‌ای نمی‌شوند. با این وجود، آدنومیوز شدید می‌تواند ایجاد منوراژی، دیس‌منوره و درد لگنی قبل از شروع قاعدگی نماید.

اندومتریوز

اندومتریوز با حضور غدد و استرومای اندومتر در محلی خارج از اندومتر تعریف می‌شود. اندومتریوز در حدود ۱۰٪ زنان سنین باروری و تقریباً نیمی از زنان نابارور رخ می‌دهد. این ضایعه معمولاً چندکانونی بوده و اغلب ساختارهای لگنی (تخمدانها، بن‌بست داگلاس، رباطهای رحمی، لوله‌های رحمی و دیواره رکتواژینال) را درگیر می‌کند. محل‌های دورتر حفره صفاقی و بافت‌های اطراف ناف کمتر درگیر می‌شوند. به ندرت نواحی دورتر از آن نظیر غدد لنفاوی، ریه‌ها و حتی قلب، عضلات اسکلتی و استخوان مبتلا می‌شوند.

سه فرضیه برای توجیه منشأ این ضایعات پراکنده مطرح شده است (شکل ۹-۱۸): نظریه رگورژیتاسیون (بازگشت به عقب) که در حال حاضر مطلوب‌تر است، بیان می‌کند که پس‌زدن جریان خون قاعدگی از طریق لوله‌های رحمی باعث کاشته شدن ضایعه می‌شود. از سوی دیگر نظریه متاپلاستیک منشأ ضایعه را تمایز اندومتریال پوشش سلومیک می‌داند (که خود اندومتر رحم از آن منشأ می‌گیرد). با این حال این دو نظریه نمی‌توانند ضایعات موجود در گره‌های لنفاوی، عضله اسکلتی یا ریه‌ها را توجیه کنند.

جدول ۲-۱۸. علل خونریزی غیرطبیعی رحمی با توجه به گروه سنی

علل	گروه سنی
بلوغ زودرس (با منشأ هیپوتالاموسی، هیپوفیزی یا تخمدانی)	قبل از بلوغ
چرخه بدون تخمک‌گذاری	نوجوانی
عوارض حاملگی (سقط، بیماری تروفوبلاستیک، حاملگی خارج رحمی)	سن باروری
تکثیرها (لیومیوم، آدنومیوز، پولیپها، هیپرپلازی اندومتر، کارسینوم)	
چرخه بدون تخمک‌گذاری	
خونریزی ناشی از اختلال عملکرد تخمک‌گذاری (مثل عدم کفایت فاز لوتئال)	
چرخه بدون تخمک‌گذاری	حوالی یائسگی
ریزش نامنظم	
تکثیرها (کارسینوم، هیپرپلازی، پولیپها)	
تکثیرها (کارسینوم، هیپرپلازی، پولیپها)	بعد از یائسگی
آتروفی اندومتر	

استروژن ساختگی بودند و باعث القای پاسخهای مختلفی در اندومتر از قبیل ایجاد استرومای وسیع شبیه دسیدوا و غدد غیرترشحی غیرفعال می‌شدند. قرصهائی که در حال حاضر مصرف می‌شوند این اختلالات را ایجاد نمی‌کنند.

- بیماریهای اندومیومتر که شامل اندومتريت مزمن، پولیپهای اندومتري و لیومیومهای زیر مخاطی است.

خلاصه

اختلالات غیرنئوپلاسمی اندومتر

- اندومتریوز به معنی قرارگیری غدد و استرومای اندومتر در بیرون رحم بوده و ممکن است پريتوتن لگنی یا شکمی را درگیر کند. بندرت مناطق دوردستی مثل غدد لنفاوی و ریه‌ها نیز درگیر می‌شوند.
- اندومتر نابجا در اندومتریوز دچار خونریزی دوره‌ای شده و یکی از علل شایع دیس‌منوره و درد لگنی می‌باشد.
- آدنومیوز به معنی رشد اندومتر به داخل میومتر به همراه بزرگی رحم می‌باشد. برخلاف اندومتریوز، خونریزی دوره‌ای وجود ندارد.

سبب درد به هنگام مقاربت (دیس‌پارونی) و سوزش ادرار (دیزوری) گردد. تقریباً در تمامی موارد، دیس‌منوره شدید و درد لگنی در نتیجه خونریزی داخل لگنی و چسبندگی‌های اطراف رحمی ایجاد می‌شود.

خونریزی غیرطبیعی رحمی

زنان به طور شایعی برای برخی از انواع خونریزی غیرطبیعی رحمی نظیر منوراژی (خونریزی شدید یا طولانی در زمان قاعدگی)، متروراژی (خونریزی نامنظم بین قاعدگی‌ها) یا خونریزی پس از یائسگی به پزشک مراجعه می‌کنند. علل شایع این خونریزی‌ها عبارتند از پولیپها، لیومیومها، هیپرپلازی اندومتر، کارسینوم اندومتر و اندومتريت.

علت احتمالی خونریزی رحمی در هر فرد تا حدی به سن بیمار بستگی دارد (جدول ۲-۱۸). خونریزی غیرطبیعی رحم در غیاب یک ضایعه رحمی ارگانیک، خونریزی ناشی از اختلال عملکرد رحم نام دارد. علل مختلف خونریزی غیرطبیعی رحمی چه ناشی از اختلال عملکرد باشند و چه ثانویه به یک ضایعه ارگانیک، به چهار دسته تقسیم می‌شوند:

- **نارسایی در تخمک‌گذاری.** چرخه‌های بدون تخمک‌گذاری در دو انتهای سن باروری بسیار شایع هستند و ناشی از موارد زیر می‌باشند: (۱) اختلال عملکرد محور هیپوفیزی - هیپوتالاموسی، آدرنال یا تیروئید، (۲) ضایعات عملکردی تخمدان همراه با ترشح بیش از حد استروژن، (۳) سوءتغذیه، چاقی یا بیماریهای ناتوان‌کننده، و (۴) استرسهای عاطفی و فیزیکی شدید. صرف‌نظر از علت، نارسایی تخمک‌گذاری، منجر به افزایش نسبت استروژن به پروژسترون می‌شود. بنابراین اندومتر وارد یک فاز تکثیری می‌گردد که به دنبال آن فاز ترشحی طبیعی وجود ندارد. غدد اندومتر ممکن است اندکی تغییرات کیستیک پیدا کرده یا نامنظم به نظر برسند (شکل ۱۱۸-۱۸)، در حالی که استرومای اندومتر که برای رشد نیازمند پروژسترون است اندک باقی می‌ماند. مجموع این اختلالات اندومتر را مستعد ریزش و خونریزی غیرطبیعی می‌کند.
- **عدم کفایت فاز لوتئال.** جسم زرد ممکن است قادر به بلوغ طبیعی نبوده یا پیش از بلوغ سیر قهقرایی داشته باشد که منجر به فقدان نسبی پروژسترون می‌گردد. تحت این شرایط اندومتر تغییرات ترشحی مورد انتظار را نشان نمی‌دهد.
- **خونریزی ناشی از مصرف داروهای ضدحاملگی.** قرصه‌های ضد حاملگی خوراکی قدیمی حاوی پروژستین و

ضایعات تکثیری اندومتر و میومتر

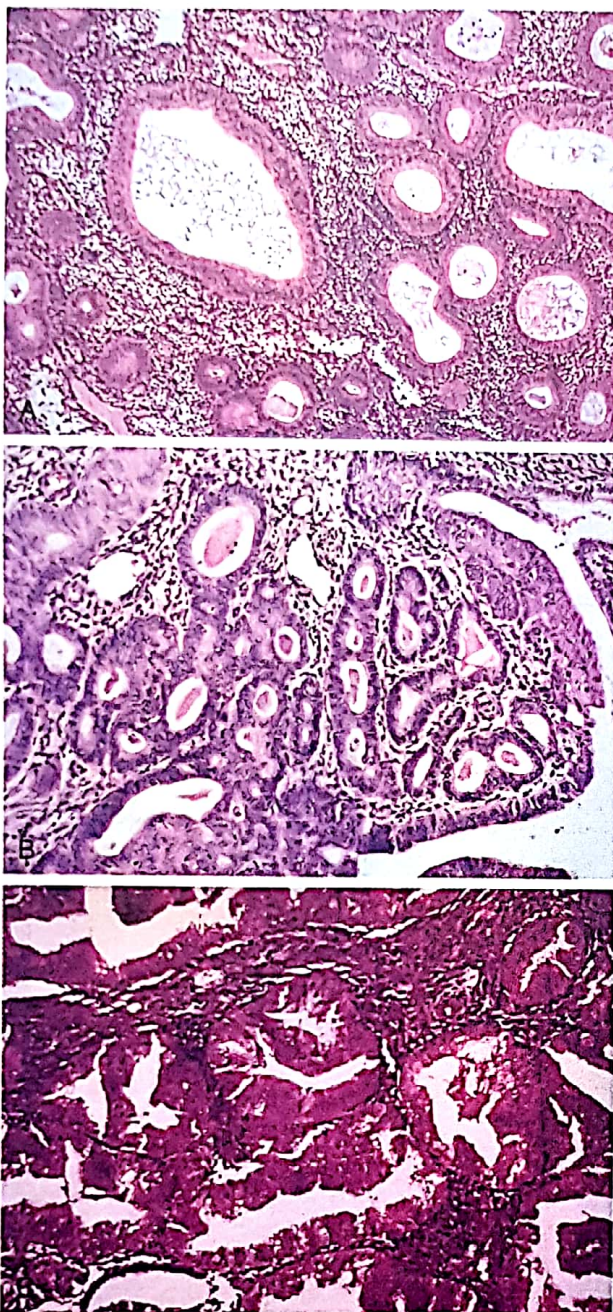
شایع‌ترین ضایعات تکثیری جسم رحم عبارتند از: هیپرپلازی اندومتر، کارسینوم اندومتر، پولیپ‌های اندومتر و تومورهای عضله صاف. تمامی اینها تمایل دارند به عنوان اولین تظاهر خود خونریزی غیرطبیعی رحمی ایجاد کنند.

هیپرپلازی اندومتر

افزایش نسبت استروژن به پروژستین اگر برای مدت زمان طولانی ادامه داشته باشد یا شدید باشد می‌تواند باعث تکثیر شدید اندومتر (هیپرپلازی) شود که پیش‌سازی مهم برای کارسینوم اندومتر می‌باشد. علل بالقوه فزونی استروژن عبارتند از نارسایی در تخمک‌گذاری (نظیر آنچه که در حوالی یائسگی دیده می‌شود)، تجویز طولانی‌مدت استروئیدهای استروژنی بدون تنظیم متقابل آن با پروژستین و ضایعات تخمدانی تولیدکننده استروژن (مثل بیماری تخمدان پلی‌کیستیک و تومورهای سلول گرانولوزا - تکای تخمدان). یک علت شایع فزونی استروژن، چاقی است. زیرا بافت چربی، پیش‌سازهای استروئیدی را به استروژن تبدیل می‌کند.

شدت هیپرپلازی با سطح و طول مدت فزونی استروژن رابطه دارد و براساس پیچیدگی ساختاری (ساده در مقابل کمپلکس) و حضور یا عدم حضور آتیپی سیتولوژیک تقسیم‌بندی می‌شود (شکل ۱۱B, C-۱۸). خطر ایجاد کارسینوم به حضور آتیپی سلولی بستگی دارد. هیپرپلازی کمپلکس بدون آتیپی سلولی خطر اندکی (کمتر از ۵٪) برای پیشرفت به سمت کارسینوم اندومتر دارد در حالی که هیپرپلازی کمپلکس دارای آتیپی سلولی با خطر خیلی بالاتری (۲۰٪ تا ۵۰٪) همراه است. هنگامی که هیپرپلازی با آتیپی تشخیص داده می‌شود، باید به دقت از نظر وجود سرطان بررسی شود و اندومتر با بیوپسی‌های متوالی مورد پایش قرار گیرد.

با گذشت زمان هیپرپلازی ممکن است به طور خودکار و بدون نیاز به استروژن دچار تکثیر شود و در نهایت ممکن است به ایجاد کارسینوم بیانجامد. در تعداد قابل توجهی از موارد، هیپرپلازی با جهش‌های غیرفعال‌کننده ژن سرکوبگر تومور PTEN (یک ترمز مهم در ارسال پیام از مسیر پیام‌رسانی PI-3 کیناز / AKT) همراه است. به نظر می‌رسد، کسب جهش‌های PTEN یکی از مراحل کلیدی در تبدیل هیپرپلازی به کارسینوم‌های اندومتر است که اغلب آنها حامل جهش‌های PTEN می‌باشند.



شکل ۱۱-۱۸. هیپرپلازی اندومتر. A، اندومتر نامنظم یا بدون تخمک‌گذاری حاوی غدد متسع. B، هیپرپلازی کمپلکس بدون آتیپی که با آشیانه‌هایی از غدد بسیار نزدیک بهم مشخص می‌شود. C، هیپرپلازی اندومتر همراه با آتیپی که به صورت ازدحام غدد و آتیپی سلولی مشاهده می‌گردد.

کارسینوم اندومتر

در ایالات متحده و تعداد زیادی از کشورهای غربی کارسینوم اندومتر شایع‌ترین سرطان در دستگاه تناسلی زنانه است. این سرطان اغلب بین سنین ۵۵ و ۶۵ سالگی رخ می‌دهد و در زیر

سنگفرشی (گاهی اوقات سنگفرشی - غده‌ای) را نشان می‌دهند. آنها از مخاط منشاء گرفته و ممکن است بدخل میومتر و فضاهای عروقی نفوذ یابند. همچنین ممکن است به غدد لنفاوی ناحیه‌ای متاستاز دهند. کارسینوم‌های اندومتریوئید براساس میزان تمایزشان به درجات I تا III تقسیم‌بندی می‌شوند. از سوی دیگر کارسینوم‌های سرورزی بیشتر کلافه‌ها و پاپیلاهای کوچک ایجاد می‌کنند تا غددی که در کارسینوم اندومتریوئید دیده می‌شوند و نیز آتیپی سلولی بیشتری دارند. آنها رفتاری تهاجمی دارند و بنا به تعریف درجه بالا هستند. ایمونوهیستوشیمی اغلب سطوح بالای p53 را در کارسینوم سرورز نشان می‌دهد (شکل ۱۲C,D). این یافته با حضور جهش‌های TP53 مرتبط است. (p53 جهش یافته تجمع می‌یابد و بنابراین به آسانی در رنگ‌آمیزی مشخص می‌شود).

سیر بالینی

کارسینوم اندومتر معمولاً با لکوره و خونریزی نامنظم اغلب در خانم‌های یائسه تظاهر می‌کند. با پیشرفت بیماری، رحم بزرگ شده و ممکن است با ارتشاح سرطان به بافت‌های اطراف، به ساختمان‌های مجاور ثابت شود. این تومورها دیر متاستاز می‌دهند ولی اگر درمان نشوند در نهایت به غدد لنفاوی ناحیه‌ای و محل‌های دور دست گسترش می‌یابند. با درمان، بقای پنج ساله کارسینوم در مراحل اولیه ۹۰٪ می‌باشد، ولی به طور خطرناکی در تومورهای دارای مرحله بالا کاهش می‌یابد. پیش‌آگهی کارسینوم‌های سرورز قویاً به مرحله‌بندی ضمن عمل و غربالگری سیتولوژیک با شستشوی صفاقی بستگی دارد. مورد دوم ضروری است، زیرا تومورهای سرورزی سطحی یا بسیار کوچک ممکن است از طریق لوله رحم به فضای صفاق گسترش یابند.

خلاصه

هیپرپلازی اندومتر و کارسینوم اندومتر

- هیپرپلازی اندومتر ناشی از افزایش استروژن درون‌زاد یا برون‌زاد می‌باشد.
- عوامل خطر ساز جهت ایجاد هیپرپلازی اندومتر عبارتند از دوره‌های بدون تخمک‌گذاری، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، تومورهای تخمدانی مترشح‌ه استروژن، چاقی و درمان با استروژن بدون تنظیم متقابل با پروژستین.

سن ۴۰ سالگی ناشایع است. کارسینوم‌های اندومتر از دو نوع سرطان متمایز تشکیل شده‌اند: کارسینوم اندومتریوئید و کارسینوم سرورز اندومتر. این دو نوع از نظر بافت‌شناسی و بیماری‌زایی از هم متمایزند. سرطان‌های اندومتریوئید در همراهی با فزونی استروژن و هیپرپلازی اندومتر در زنان حوالی یائسگی رخ می‌دهند در حالی که سرطان‌های سرورز در زمینه آتروفی اندومتر در زنان یائسه مسن‌تر ایجاد می‌شوند.

پاتوژنز

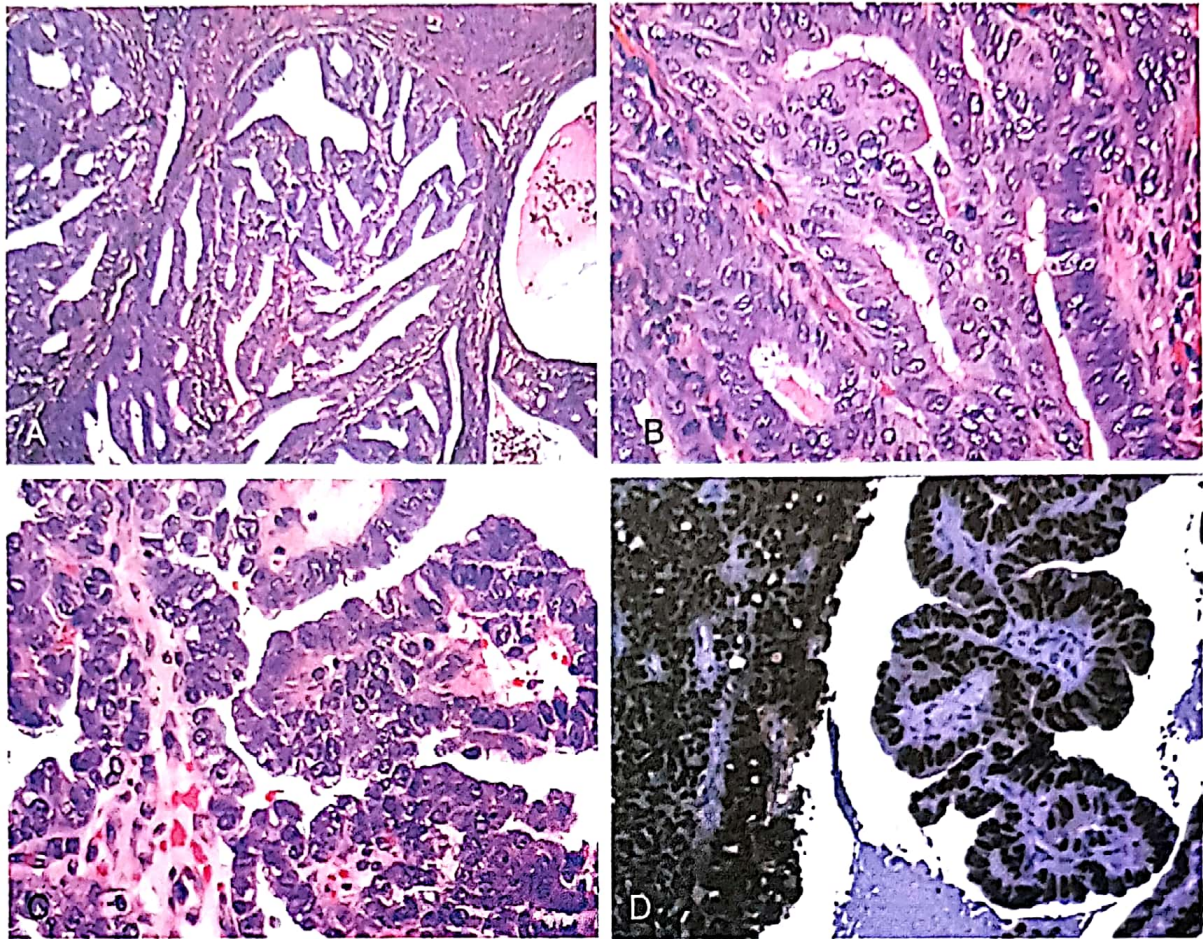
نوع اندومتریوئید ۸۰٪ موارد کارسینوم اندومتر را تشکیل می‌دهد. این تومورها به دلیل شباهت بافت‌شناسی به غدد طبیعی اندومتر، اندومتریوئید نامیده می‌شوند. عوامل خطر ساز این نوع کارسینوم عبارتند از: (۱) چاقی، (۲) دیابت، (۳) افزایش فشار خون، (۴) نازایی، (۵) مواجهه با استروژن بدون مقابله. بسیاری از این عوامل خطر ساز سبب افزایش تحریک استروژنی اندومتر شده و با هیپرپلازی اندومتر همراهند. در حقیقت کاملاً مشخص شده که درمان جایگزینی طولانی مدت استروژن و تومورهای تخمدانی ترشح‌کننده استروژن، خطر نوع اندومتریوئید کارسینوم اندومتر را زیاد می‌کنند. به علاوه کارسینوم پستان (که آن هم وابسته به استروژن است) در زنان مبتلا به سرطان اندومتر نسبت به موارد اتفاقی با فراوانی بیشتری رخ می‌دهد (و بالعکس). جهش در ژن‌های ترمیم ناهمخوانی DNA و ژن سرکوبگر تومور PTEN وقایعی زودرس در مراحل ایجاد کارسینوم اندومتریوئید هستند. زنان دچار جهش‌های رده زایا در PTEN (سندرم کودن^(۱)) در معرض خطر بالای ایجاد این سرطان می‌باشند. جهش‌های TP53 نیز رخ می‌دهند ولی نسبتاً ناشایعند و به نظر می‌رسد وقایعی دیررس در تشکیل این نوع تومور باشند.

نوع سرورز کارسینوم اندومتر شیوع بسیار کمتری داشته و حدود ۱۵٪ تومورها را تشکیل می‌دهند. تقریباً تمامی موارد جهش در ژن سرکوبگر تومور TP53 را نشان می‌دهند در حالی که جهش در ژن‌های ترمیم ناهمخوانی DNA و PTEN در آنها نادر می‌باشد.

ریخت‌شناسی

کارسینوم اندومتریوئید خیلی شبیه به اندومتر طبیعی است و ممکن است اگزوفیتیک یا ارتشاحی باشد (شکل ۱۲A,B). این تومورها انواع بافت‌شناسی مختلفی دارند و طیفی از تمایز شامل تمایز موسینی، لوله‌ای (مژکدار) و

1- Cowden syndrome



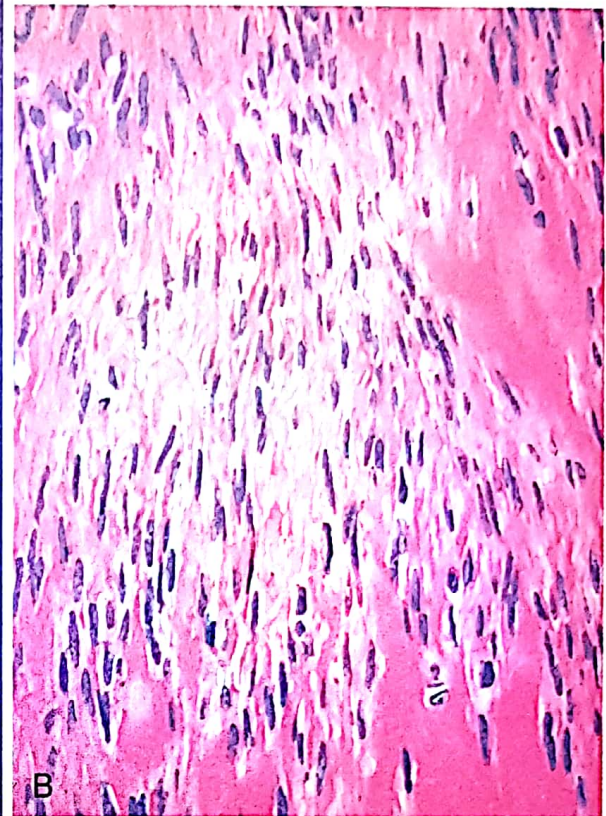
شکل ۱۲-۱۸. کارسینوم اندومتر: (A) نوع اندومتریوئید که به میومتر ارتشاح یافته و طرح رشد غربالی دارد. (B) بزرگنمایی بالاتر، از دست رفتن قطبیت و آتیبی هسته‌ای را نشان می‌دهد. (C) کارسینوم سروزی اندومتر با تشکیل پاپیلا و آتیبی سلولی قابل توجه. (D) رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی، تجمع p53 را نشان می‌دهد. این یافته با جهش TP53 همراه است.

گسترش خارج رحمی داشته و به همین دلیل نسبت به کارسینوم‌های اندومتریوئید پیش‌آگهی بدتری دارند.

پولیپ‌های اندومتر

اینها ضایعات بدون پایه، معمولاً به شکل نیمکره هستند و قطری بین ۰/۵ تا ۳ سانتی‌متر دارند. پولیپ‌های بزرگتر ممکن است از مخاط اندومتر بداخل حفره رحمی بیرون بزنند. در بررسی بافت‌شناسی، آنها حاوی اندومتر مشابه لایه قاعده‌ای بوده و اغلب دارای سرخرگ‌های عضلانی کوچک می‌باشند. بعضی غده‌ها ساختار اندومتر طبیعی داشته ولی اغلب آنها دچار اتساع کیستیک هستند. سلولهای استرومایی منوکلونال بوده و اغلب دارای بازآرایی در ناحیه کروموزومی ۶p۲۱ می‌باشند و بنابراین جزء نئوپلاستیک پولیپ را تشکیل می‌دهند. اگرچه پولیپ‌های اندومتر در هر سنی ممکن است ایجاد

- شدت هیپرپلازی براساس معیارهای ساختمانی (ساده در مقابل کمپلکس) و سیتولوژیک (طبیعی در مقابل آتیبیک) درجه‌بندی می‌شود. خطر ایجاد کارسینوم عمدتاً به آتیبی سیتولوژیک وابسته است.
- براساس داده‌های بالینی و مولکولی، دو نوع اصلی کارسینوم اندومتر وجود دارد:
 - کارسینوم اندومتریوئید با سطح استروژن بالا و هیپرپلازی اندومتر همراه است. تغییرات مولکولی زودرس عبارتند از غیرفعال شدن ژن‌های ترمیم ناهمخوانی DNA و ژن PTEN.
 - کارسینوم سروزی اندومتر در زنان مسن‌تر ایجاد شده و معمولاً با آتروفی اندومتر همراه است. جهش ژن TP53 یک واقعه زودرس می‌باشد.
- مرحله تومور، عامل اصلی تعیین‌کننده بقا در هر دو نوع تومور می‌باشد. تومورهای سروزی تمایل بیشتری جهت



شکل ۱۳-۱۸. لیومیومهای رحمی. (A) رحم باز شده است تا تومورهای متعدد خاکستری سفید زیر مخاطی، میومتری و زیر سروزی مشاهده شوند. هر یک از آنها نمای مشخصه گردبادی را در سطح برش نشان می‌دهند. (B) در بررسی میکروسکوپی دستجات سلول‌های عضله صاف با نمای طبیعی مشاهده می‌شوند.

لیومیوم‌ها را تحریک کرده و برعکس، این تومورها پس از یائسگی چروکیده می‌شوند.

شوند ولی بیشتر در حوالی زمان یائسگی رخ می‌دهند. اهمیت بالینی آن در ایجاد خونریزی غیرطبیعی رحم و مهمتر از آن احتمال (اگر چه نادر است) تبدیل شدن به سرطان است.

ریخت‌شناسی

لیومیوم‌ها به طور تیبیک حدود واضحی داشته و توده‌هایی سفید - خاکستری و سفت با یک سطح برش گردبادی مشخص، می‌باشند. آنها ممکن است منفرد بوده ولی غالباً به صورت تومورهای متعدد در داخل رحم پراکنده هستند. اندازه آنها از ندول‌های کوچک تا تومورهای بزرگ که باعث کوچک به نظر رسیدن رحم می‌شوند متغیر است (شکل ۱۳-۱۸). بعضی از آنها در داخل میومتر بوده (داخل دیواره‌ای)، در حالی که بقیه ممکن است مستقیماً زیر سطح پوشش اندومتر (زیر مخاطی) یا زیر سروز (زیر سروزی) باشند. نوع آخر ممکن است روی یک پایه سست و ضعیف رشد کرده و حتی به ارگانهای اطراف بچسبد و خونرسانی خود را از این ارگانها تأمین کند (لیومیوم انگلی). از نظر بافت‌شناسی این تومورها با دستجات سلولهای عضله

لیومیوم

تومورهای خوش‌خیمی که از سلولهای عضله صاف در میومتر منشأ می‌گیرند را به طور صحیحی لیومیوم می‌نامند ولی به علت سفتی، در بالین اغلب به آنها فیبروئید می‌گویند. لیومیوم‌ها شایع‌ترین تومورهای خوش‌خیم در خانمها بوده و در ۳۰-۵۰٪ خانمها در سن باروری‌شان دیده می‌شوند. آنها به میزان قابل توجهی در سیاهپوستها شایع‌تر از سفیدپوستها می‌باشند. این تومورها منوکلونال هستند و با اختلالات کروموزومی راجعه مختلفی از قبیل بازآرایی در کروموزوم‌های ۶ و ۱۲ همراهند. این اختلالات کروموزومی در انواع دیگری از نئوپلاسم‌های خوش‌خیم نظیر پولیپ‌های اندومتر و لیپوم‌ها نیز یافت می‌شوند. استروژن و احتمالاً قرص‌های ضد بارداری خوراکی رشد

«تومورهای عضله صاف با ظرفیت بدخیمی نامشخص» نامیده می‌شوند. در چنین مواردی تنها گذشت زمان، رفتار خوش‌خیم یا بدخیم آنها را مشخص می‌کند. ناهای تشخیصی لیومیوسارکوم‌های واضح عبارتند از: نکروز تومور، آتیپی سلولی و فعالیت میتوزی. از آنجا که افزایش فعالیت میتوزی گاهی اوقات در تومورهای خوش‌خیم عضله صاف به ویژه در زنان جوان دیده می‌شود، ارزیابی هر سه نمای فوق جهت تشخیص بدخیمی ضروری است.

عود مجدد بعد از برداشتن تومور در این سرطانها شایع است و بسیاری از آنها به طور معمول به ریه، متاستاز می‌دهند، به طوری که میزان بقای پنج ساله حدود ۴۰٪ می‌باشد. چشم‌انداز تومورهای آناپلاستیک نسبت به تومورهای خوب تمایز یافته نامطلوب‌تر است.

خلاصه

نئوپلاسم‌های عضله صاف رحم

- تومورهای خوش‌خیم عضله صاف که لیومیوم نامیده می‌شوند، شایع و معمولاً متعدد هستند. آنها ممکن است به صورت منوراژی یا یک توده لگنی یا به عنوان علت ناباروری ظاهر کنند.
- تومورهای بدخیم عضله صاف که لیومیوسارکوم نامیده می‌شوند، خودبخود ایجاد شده و از لیومیوم‌ها منشأ نمی‌گیرند.
- معیارهای بدخیمی عبارتند از نکروز، آتیپی سلولی و فعالیت میتوزی.

صاف که نمای میومتر طبیعی را تقلید می‌کنند، مشخص می‌شوند. کانون‌هایی از فیبروز، آهکی شدن (کلسیفیکاسیون)، نکروز و نرم‌شدگی دژنراتیو ممکن است وجود داشته باشد.

لیومیوم‌های رحمی اغلب بدون علامت بوده و به طور اتفاقی در معاینه روتین لگنی تشخیص داده می‌شوند. شایع‌ترین علامت، منوراژی با یا بدون متروراژی است. لیومیوم‌های بزرگ ممکن است توسط خانم مبتلا قابل لمس بوده یا یک احساس سنگینی در فرد ایجاد کنند. لیومیوم‌ها تقریباً هرگز به سارکوم تبدیل نمی‌شوند و حضور ضایعات متعدد خطر ایجاد بدخیمی را افزایش نمی‌دهد.

لیومیوسارکوم

لیومیوسارکوم‌ها مستقیماً از سلولهای مزانشیمی میومتر منشأ می‌گیرند، نه از لیومیوم‌های از قبل موجود. آنها تقریباً همیشه منفردند و اغلب در خانم‌های یائسه رخ می‌دهند، برخلاف لیومیوم‌ها که معمولاً متعدد بوده و قبل از یائسگی ایجاد می‌شوند.

ریخت‌شناسی

لیومیوسارکوم‌ها اغلب به شکل توده‌های نرم، خونریزی دهنده و نکروتیک هستند. نمای بافت‌شناسی آنها از تومورهای بسیار شبیه به لیومیوم تا نئوپلاسم‌های شدیداً آناپلاستیک متغیر است. تومورهای خوب تمایز یافته‌ای که در مرز بین لیومیوم و لیومیوسارکوم قرار می‌گیرند، گاه

لوله‌های فالوپ

تغییراتی است که در دستگاه تناسلی مردانه مشاهده می‌شود (فصل ۱۷). عفونت‌های غیرگنوکوکی می‌توانند به جدار لوله نفوذ کنند، و تبدیل به یک عفونت خونی شده و در منتر، فضاها، مفصلی و حتی گاهی در دریچه قلبی کاشته شوند. سالپنژیت سلی بسیار ناشایع‌تر است و تقریباً همیشه با اندومتریس سلی همراه می‌باشد. تمام انواع سالپنژیت ممکن است باعث ایجاد تب، درد قسمت تحتانی شکم یا لگن و توده‌های لگنی شوند که ناشی از اتساع لوله‌ها توسط اگزودا یا بقایای التهابی می‌باشند (شکل ۱۴-۱۸). چسبندگی لوله‌های ملتهب به تخمدان و بافت‌های لیگامانی مجاور ممکن است منجر به ایجاد آبسه

شایع‌ترین اختلال لوله رحمی، التهاب است (سالپنژیت) که تقریباً همیشه جزیی از بیماری التهابی لگن می‌باشد. اختلالات با شیوع کمتر عبارتند از: حاملگی نابجا (لوله‌ای)، اندومتریوز و به ندرت تومورهای اولیه.

التهاب‌های لوله رحمی تقریباً همیشه دارای منشأ میکروبی هستند. با کاهش شیوع سوزاک (گنوره)، ارگانیسم‌های غیرگنوکوکی مثل کلامیدیا، مایکوپلازما هومینیس، کولی‌فرم‌ها (و در مورد عفونت‌های بعد از زایمان) استرپتوکوک‌ها و استافیلوکوک‌ها امروزه از عوامل اصلی به حساب می‌آیند. تغییرات ریخت‌شناسی ناشی از عفونت گنوکوک مشابه همان

آدنوکارسینوم‌های اولیه لوله‌های فالوپ ممکن است نمای بافت‌شناسی سرور یا اندومتریوئید داشته باشند. به نظر می‌رسد کارسینوم‌های سرور لوله فالوپ (البته ناشایع‌تر از تومورهای تخمدان) در زنان دارای جهش BRCA بیشتر است. در مطالعاتی که اوو فورکتومی پیشگیرانه را در این زنان بررسی کرده‌اند، ۱۰٪ کانون‌های مخفی بدخیمی داشتند که به صورت مساوی بین تخمدان و لوله فالوپ (معمولاً در فیمبریا) تقسیم می‌شدند. این یافته مطرح می‌کند که شاید کارسینوم‌های سرور تک‌گیر «تخمدانی» (که بعداً بحث می‌شوند) از لوله فالوپ منشأ می‌گیرند، که البته این عقیده مورد مناقشه است. از آنجا که لوله فالوپ به حفره صفاقی راه دارد، کارسینوم‌های لوله فالوپ در زمان تظاهر، معمولاً آمنتوم و حفره صفاقی را درگیر کرده‌اند.



شکل ۱۴-۱۸. بیماری التهابی لگن، دوطرفه و غیر قرینه. لوله و تخمدان طرف چپ به طور کامل توسط یک توده التهابی خونریزی دهنده پوشانده شده‌اند. در طرف دیگر لوله به تخمدان مجاور خود چسبیده است.

خلاصه

بیماری‌های لوله فالوپ

- سالپنژیت معمولاً جزئی از بیماری التهابی لگن است که منجر به ایجاد اسکار در پوشش لوله‌های فالوپ شده و خطر حاملگی نابجای لوله‌ای را افزایش می‌دهد.
- کارسینوم‌های لوله فالوپ معمولاً در مراحل پیشرفته با درگیری حفره صفاقی بروز می‌نمایند.

لوله‌ای - تخمدانی شود که پس از فروکش کردن عفونت به آن مجموعه لوله‌ای - تخمدانی می‌گویند. مسئله جدی‌تر چسبندگی چین‌های لوله‌ای است که باعث افزایش خطر ایجاد حاملگی نابجای لوله‌ای می‌شود (که در زیر توضیح داده شده است). آسیب یا انسداد مجرای لوله می‌تواند منجر به عقمی دائمی شود.

تخمدان‌ها

کیست‌های فولیکولی و لوتئینی

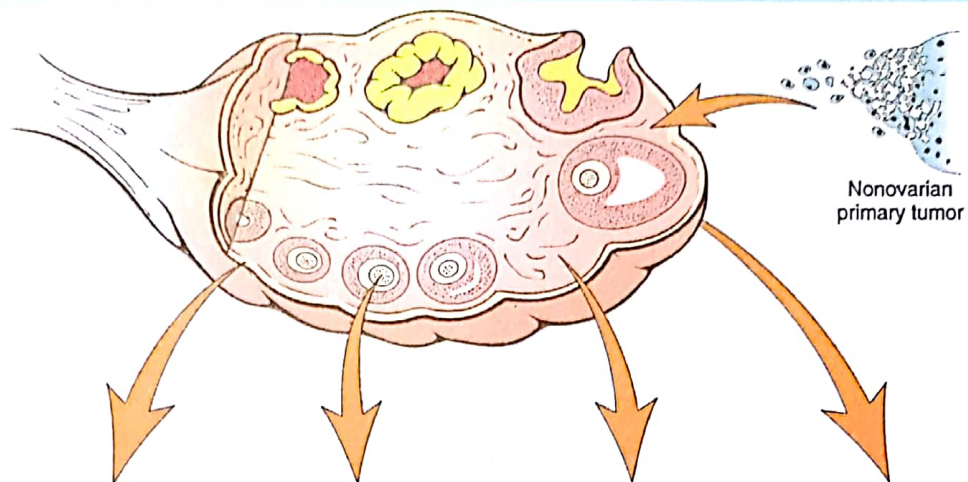
کیست‌های فولیکولی و لوتئینی در تخمدانها به قدری شایع هستند که ممکن است به عنوان واریان‌های فیزیولوژی طبیعی محسوب شوند. این ضایعات بی‌آزار از فولیکولهای گراف پاره‌نشده و یا فولیکولهایی که پاره شده و بلافاصله مسدود شده‌اند منشأ می‌گیرند. چنین کیست‌هایی اغلب متعدد بوده و در مجاورت پوشش سرورزی تخمدان پدید می‌آیند. آنها معمولاً کوچک بوده (قطر ۱ تا ۱/۵ سانتی‌متر) و توسط مایع سرور شفاف پر شده‌اند. گاهی اوقات این کیست‌ها آنقدر بزرگ می‌شوند (۵-۴ سانتی‌متر) که به صورت توده قابل لمس در آمده و ایجاد درد لگنی می‌نمایند. وقتی اندازه کیست‌ها کوچک باشد توسط سلولهای پوششی گرانولوزایی یا سلولهای لوتئال مفروش می‌شوند، ولی وقتی که مایع در داخل کیست جمع می‌شود فشار ناشی از مایع ممکن است باعث آتروفی سلولها شود. گاهی اوقات این کیست‌ها پاره شده ایجاد خونریزی داخل صفاقی و علائم صفاقی (شکم

(حاد) می‌نمایند.

بیماری تخمدان پلی‌کیستیک

بیماری تخمدان پلی‌کیستیک (که قبلاً سندرم اشتین-لونتال^(۱) نامیده می‌شد)، اختلالی است که در آن کیست‌های متعدد فولیکولی در تخمدان آندروژن و استروژن بیش از حد تولید می‌کنند. این اختلال معمولاً پس از منارک (آغاز قاعدگی) در دختران نوجوان و بالغین جوان مورد توجه قرار گرفته و با الیگومنوره، هیرسوتیسم، ناباروری و گاه چاقی تظاهر می‌نماید. تخمدانها معمولاً دو برابر اندازه طبیعی شده و دارای رنگ خاکستری سفید با قشر خارجی صاف می‌باشند که توسط کیست‌های زیر قشری با قطر ۵/۰ تا ۵/۱ سانتی‌متر اشغال شده‌اند. در بررسی بافت‌شناسی یک کپسول تخمدانی ضخیم و فیبرو

1- Stein-Leventhal syndrome



منشأ	سلولهای اپی تلیال سطحی (تومورهای سلول استرومایی - اپی تلیالی سطحی)	سلول زایا	استروما - طناب جنسی	متاستاز به تخمدانها
شیوع کلی	۶۵-۷۰٪	۱۵-۲۰٪	۵-۱۰٪	۵٪
نسبت تومورهای بدخیم تخمدانی	۹۰٪	۳-۵٪	۲-۳٪	۵٪
گروه سنی درگیر شده	سال + ۲۰	سال + ۲۵-۰	تمام سنین	متغیر
انواع	<ul style="list-style-type: none"> تومور سروزی تومور موسینی تومور اندومتريوئید تومور سلول روشن تومور برتر سیست آدنوفیبروم 	<ul style="list-style-type: none"> تراتوم دیس ژرمینوم تومور سینوس اندودرمی کوریکارسینوم 	<ul style="list-style-type: none"> فیبروم تومور سلول تکا - گرانولوزا تومور سلول سرتولی - لیدیک 	

شکل ۱۵-۱۸. منشأ، شیوع و توزیع سنی انواع مختلف نئوپلاسمهای تخمدان.

تومورهای تخمدان

بیش از ۲۰,۰۰۰ مورد جدید سرطان تخمدان هر ساله تشخیص داده می شود و بنابراین هشتمین سرطان شایع در زنان در ایالات متحده به شمار می رود. همچنین این سرطان پنجمین علت مرگ و میر ناشی از سرطانها در زنان بوده، به طوریکه در سال ۲۰۱۰ تعداد موارد مرگ حدود ۱۴۰۰۰ مورد تخمین زده شده است. تومورهای تخمدان به طور اعجاب انگیزی متنوعند. این تنوع به حضور سه نوع سلول در تخمدان طبیعی نسبت داده می شود. پوشش سطحی (سلومی) چند ظرفیتی^(۱)، سلولهای زایای تمام ظرفیتی^(۲) و سلولهای طناب جنسی / استرومایی. هر کدام از این سلولها منجر به ایجاد تعدادی از انواع تومورها

مشاهده می شود که در زیر آن فولیکول های کیستیک و بی شمار با پوشش سلولهای گرانولوزا و دارای تکای داخلی لوتئینه و هیپرپلاستیک قرار گرفته اند. هیچ جسم زرد واضحی در تخمدان دیده نمی شود.

در اغلب بیماران ناهنجاری های بیوشیمیایی اصلی تولید بیش از حد آندروژن، مقادیر بالای هورمون لوتئینی کننده (LH) و مقادیر پایین هورمون محرک فولیکول (FSH) است. منشأ این تغییرات کاملاً مشخص نشده است ولی گفته می شود که تخمدانها مقدار زیادی آندروژن آزاد می کنند که در ذخایر چربی محیطی به هورمون های استروژنی تبدیل شده و از طریق اثر بر هیپوتالاموس مانع از ترشح هورمون محرک فولیکول توسط غده هیپوفیز می گردد.

1- multipotent

2- totipotent

BRCA2 تنها در ۸ تا ۱۰ درصد سرطان های تخمدان تک گیر رخ می دهد و به نظر می رسد موارد تک گیر در اثر مکانیسم های مولکولی دیگری ایجاد می شوند.

تومورهای سروز

تومورهای سروز شایع ترین تومورهای پوششی تخمدانی هستند. حدود ۶۰٪ آنها خوش خیم بوده، ۱۵٪ دارای ظرفیت بدخیمی کم و ۲۵٪ بدخیم می باشند. ضایعات خوش خیم معمولاً در بیماران ۳۰ تا ۴۰ ساله دیده می شوند و تومورهای سروز بدخیم معمولاً بین ۴۵ و ۶۵ سالگی رخ می دهند. تومورهای حد مرزی و بدخیم، مجموعاً شایع ترین بدخیمی های تخمدان بوده و حدود ۶۰٪ تمام سرطان های تخمدان را شامل می شوند.

شواهد روشن، نشان می دهند که دو نوع کارسینوم سروز وجود دارد: درجه پایین و درجه بالا. اولی از ضایعات خوش خیم و حد مرزی منشأ می گیرد و به کندی و مرحله به مرحله به سمت کارسینوم مهاجم پیش می رود. این تومورهای درجه پایین با جهش های KRAS، BRAF یا ERBB2 همراهند. تومورهای سروز درجه بالا به سرعت ایجاد می شوند. همان طور که قبلاً ذکر شد حداقل برخی از این ضایعات درجه بالا از کارسینوم اینتراباپی لیال لوله ای منشأ می گیرند تا پوشش سلومی تخمدان. «تعیین توالی عمیق»^(۱۱) که اخیراً روی کارسینوم های سروز درجه بالا انجام شده است، مشخص کرده است که ۹۶٪ تومورها دارای جهش هایی در TP53 می باشند. جهش های درگیرکننده مسیر پیام رسانی Notch و نیز FOXM1 (یک عامل رونویسی که قبلاً آن را در بیماریزایی کارسینوم تخمدان دخیل می دانستند) نیز در اقلیت قابل توجهی از تومورها شناسایی شده اند.

ریخت شناسی

اکثر تومورهای سروز، بزرگ، کروی تا بیضوی با ساختمانهای کیستیک هستند و قطری تا حدود ۳۰ تا ۴۰ سانتی متر دارند. حدود ۲۵٪ تومورهای خوش خیم، دو طرفه هستند. در تومورهای خوش خیم پوشش سروز صاف و بزاق است ولی سطح سیستادنوکارسینوم بی نظمی های ندولار داشته که بیانگر نفوذ تومور بدخل سروز می باشد. در سطح برش، تومورهای کوچک کیستیک ممکن است یک حفره منفرد داشته باشند ولی انواع بزرگتر معمولاً توسط دیواره های متعدد به توده های چند حفره ای تقسیم می شوند. فضاهای کیستیک معمولاً توسط مایع شفاف سروز پر شده اند.

می شوند (شکل ۱۵-۱۸).

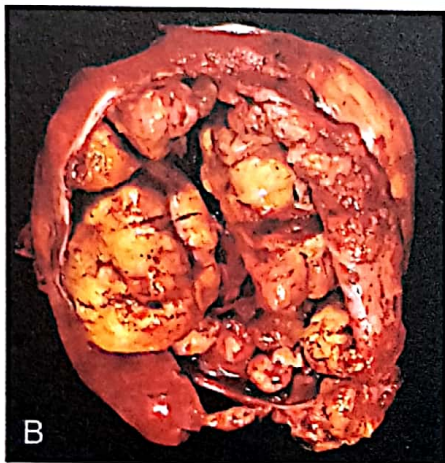
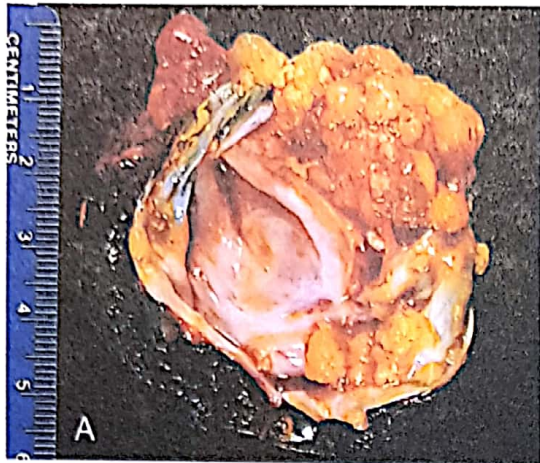
نئوپلاسم های منشأ گرفته از پوشش سطحی قسمت عمده تومورهای اولیه تخمدان را تشکیل می دهند و اشکال بدخیم آنها تقریباً ۹۰٪ تمام سرطانهای تخمدان را شامل می شوند. تومورهای منشأ گرفته از سلولهای زایا و سلولهای طناب جنسی / استرومایی شیوع کمتری داشته و اگر چه آنها جمعاً حدود ۳۰-۲۰٪ تمام تومورهای تخمدانی را تشکیل می دهند ولی مجموعاً مسئول کمتر از ۱۰٪ تومورهای بدخیم تخمدانی می باشند.

تومورهای پوششی (اپیتلیال) سطحی

اکثر نئوپلاسم های تخمدانی از پوشش سلومی که سطح تخمدان را می پوشاند، مشتق می شوند. به دنبال تخمک گذاری های مکرر و ایجاد اسکار، پوشش سطحی در قشر تخمدان به دام افتاده و کیست های اپیتلیال کوچکی ایجاد می کند. این کیست ها می توانند دچار متاپلازی و تغییر شکل نئوپلاستیک شده و انواعی از تومورهای پوششی را ایجاد نمایند. ضایعات خوش خیم اغلب کیستیک بوده (سیست آدنوما) و ممکن است با یک جزء استرومایی همراه باشند (سیست آدنوفیبروما). تومورهای بدخیم نیز ممکن است کیستیک (سیست آدنوکارسینوما) یا توپر (کارسینوم) باشند. برخی از تومورهای پوششی تخمدان در دسته ای بینابینی و مرزی جای می گیرند که در حال حاضر تومورهای با ظرفیت بدخیمی پایین نامیده می شوند. بهتر است اینها تومورهای درجه پایین با ظرفیت تهاجمی محدود در نظر گرفته شوند و مشخصاً در مقایسه با کارسینوم های واضحاً بدخیم تخمدان پیش آگهی بهتری دارند.

عوامل خطر ساز برای ابتلا به سرطان تخمدان شامل نداشتن زایمان، تاریخچه فامیلی و جهش های رده زایا در برخی ژن های خاص سرکوبگر تومور هستند. در خانمهایی که ازدواج نکرده اند و خانمهای با تعداد زایمان کم، شانس بروز کارسینوم بیشتر است. جالبتر اینکه استفاده طولانی مدت قرص های ضد حاملگی خوراکی شانس ابتلا را تا حدودی کم می کند. فقط ۱۰-۵٪ سرطانهای تخمدان، خانوادگی هستند و اکثر آنها با جهش در ژن های سرکوبگر تومور BRCA1 و BRCA2 همراهی دارند. چنانکه در ادامه بحث خواهد شد، جهش های BRCA1 و BRCA2 با سرطان پستان ارثی نیز همراهی دارند. میانگین خطر ابتلا به سرطان تخمدان در طول زندگی برای افرادی که حامل ژن BRCA1 هستند ۳۰٪ می باشد. میزان خطر در حاملین ژن BRCA2 تا حدی کمتر است. برخلاف سرطان های تخمدانی خانوادگی، جهش های BRCA1 و

1- deep sequencing



شکل ۱۶-۱۸. تومورهای سروژ تخمدانی. A، سیست آدنوم سروژی حد مرزی، باز شده تا یک حفره کیستیک پوشیده با رشد پاپیلری ظریف توموری را نشان دهد. B، سیستادنوکارسینوم. کیست باز شده تا یک توده توموری حجیم و بزرگ را نشان دهد.

ریخت شناسی

در نمای ظاهری تومورهای موسینی توده‌های کیستیکی ایجاد می‌کنند که ممکن است از تومورهای سروژی قابل افتراق نباشند و فقط از طریق طبیعت موسینی محتوای کیست‌ها قابل تمایز هستند. با این وجود آنها معمولاً بزرگتر و چند حفره‌ای هستند (شکل ۱۷A-۱۸). نفوذ به سطح سروژ و وجود نواحی توپر مطرح‌کننده بدخیمی می‌باشند. در بررسی بافت‌شناسی، کیست‌ها با سلول‌های پوششی تولیدکننده موسین مفروش شده‌اند (شکل ۱۷B-۱۸). مشخصات تومورهای بدخیم عبارتند از وجود پیچیدگی ساختاری شامل نواحی رشد توپر، چند لایه شدن سلولی، آتیپی سیتولوژیک و تهاجم به استروما.

برجستگی‌های پاپیلری بداخل فضاها کیستیک دیده می‌شود که در تومورهای بدخیم واضح‌ترند (شکل ۱۶-۱۸). در نمای بافت‌شناسی، تومورهای خوش خیم دارای یک لایه منفرد از سلولهای پوششی استوانه‌ای بلند هستند که سطح کیست یا کیست‌ها را می‌پوشانند. اغلب این سلولها دارای مژک هستند. اجسام پساموما^(۱) (رسوبات آهکی که به صورت لایه‌های متحدالمرکز) در نوک پاپیلاها شایع می‌باشند. وقتی کارسینوم آشکار ایجاد شد سلولهای پوشاننده دچار آناپلازی شده و بداخل استروما تهاجم می‌یابند. در کارسینوم ساختمانهای پاپیلاری پیچیده و چند لایه بوده و آشیانه‌ها یا صفحات تمایز نیافته سلولهای بدخیم به بافت فیبروی محوری تهاجم می‌کنند. در حد واسط انواع کاملاً خوش خیم و واضحاً بدخیم، تومورهایی با ظرفیت بدخیمی کم وجود دارند که آتیپی سلولی کمتری داشته و به طور معمول دارای تهاجم ناچیز به استروما یا بدون تهاجم به استروما می‌باشند. تومورهایی با ظرفیت بدخیمی پایین ممکن است در سطح پرده صفاق کاشته شوند ولی خوشبختانه این کاشت‌ها معمولاً «غیرتهاجمی» هستند. تومورهای بدخیم سروژی عموماً به غدد لنفاوی ناحیه‌ای از جمله غدد لنفاوی دور ائورت گسترش می‌یابند. متاستاز خونی و لنفاوی دوردست شایع نیست.

پیش‌آگهی برای بیماران دچار سیستادنوکارسینوم سروژی مهاجم حتی بعد از جراحی و پرتو درمانی و شیمی‌درمانی ضعیف بوده و به مرحله بیماری در زمان تشخیص بیماری شدیداً وابسته است. اگر تومور محدود به تخمدان باشد کارسینومهای واضح میزان بقای پنج ساله ۷۰٪ دارند، در حالی که تومورهای با ظرفیت بدخیمی پایین با میزان بقای ۱۰۰٪ همراهند. در سرطانهایی که به کپسول نفوذ می‌یابند میزان بقاء ۱۰ ساله کمتر از ۱۵٪ است.

تومورهای موسینی

تومورهای موسینی از بسیاری جهات شبیه تومورهای سروژی بوده و تفاوت اساسی آنها در این است که پوشش نئوپلاستیک از سلولهای مترشحه موسین تشکیل شده است. این تومورها در همان محدوده سنی اتفاق می‌افتند که تومورهای سروژی دیده می‌شوند ولی با احتمال خیلی کمتری بدخیم هستند. در مجموع تنها ۱۰٪ تومورهای موسینی بدخیم هستند؛ ۱۰٪ دیگر دارای ظرفیت بدخیمی کم بوده و ۸۰٪ خوش خیم می‌باشند.

1- Psammoma body

دارند و اندازه آنها از چند سانتی متر تا ۲۰ سانتی متر متغیر است. این تومورها ممکن است از پوشش سطحی یا از پوشش اوروژنیتال که در لبه زایا گیر افتاده اند منشأ بگیرند. اگرچه این تومورها غالباً خوش خیم هستند ولی تومورهای بدخیم و حد مرزی هم توصیف شده اند.

سایر تومورهای تخمدانی

تعداد بسیاری از انواع دیگر تومورها با منشأ سلولهای زایا و تومورهای استرومایی - طناب جنسی در تخمدان ایجاد می شوند ولی فقط تراتومهای منشأ گرفته از سلولهای زایا به اندازه کافی شایع هستند که نیاز به توصیف داشته باشند. جدول ۳-۱۸ بیانگر تعدادی از مشخصات برجسته سایر نئوپلاسمهای سلولهای زایا و طناب جنسی است.

تراتومها

تراتومها ۲۰-۱۵٪ تومورهای تخمدان را شامل می شوند. یک ویژگی ناراحت کننده این تومورهای سلول زایا تمایل آنها به بروز در دو دهه اول زندگی است؛ و بدتر اینکه هر چه بیمار جوانتر باشد احتمال بدخیمی آنها بیشتر خواهد بود. با این وجود بیش از ۹۰٪ این نئوپلاسمهای سلولهای زایا، تراتومهای بالغ کیستیک خوش خیم هستند. نوع بدخیم نابالغ نادر است.

تراتوم کیستیک خوش خیم (بالغ)

تقریباً تمام تراتومهای کیستیک خوش خیم (بالغ) با حضور بافت های بالغ مشتق از هر سه لایه سلول زایا (اکتودرم، اندودرم و مزودرم) مشخص می شوند. این تومورها معمولاً حاوی کیست هایی با پوشش اپیدرم هستند که پر از ضامم آدنکسی بوده و به همین دلیل به آنها کیست درموئید اطلاق می شود. اکثر آنها در خانمهای جوان به صورت توده تخمدانی تشخیص داده می شوند یا به طور اتفاقی در رادیوگرافی یا اسکن های شکم مشخص می گردند، چرا که دارای نواحی آهکی ناشی از ساختمان های شبه دندانی در داخل تومور می باشند. حدود ۹۰٪ آنها یکطرفه بوده و اغلب در طرف راست دیده می شوند. ندرتاً این توده های کیستیک قطری بیشتر از ۱۰ سانتی متر دارند. در سطح برش اغلب توسط ترشحات سباسبه و کلافه مو پر شده و هنگامی که برداشته می شوند یک پوشش اپی درمی حاوی مو را نشان می دهند (شکل ۱۸-۱۸). گاهی اوقات یک برآمدگی

در مقایسه با تومورهای سرورز، تومورهای موسینی با احتمال بسیار کمتری دوطرفه هستند. این ویژگی گاه در افتراق تومورهای موسینی تخمدان از آدنوکارسینوم موسینی متاستاتیک با منشأ اولیه دستگاه گوارش (موسوم به تومور کروکوبرگ^(۱)) که اغلب توده های تخمدانی دوطرفه ایجاد می کند، مفید است.

تومورهای موسینی تخمدانی پاره شده ممکن است در پرده صفاق کاشته شوند. البته، این رسوبات اغلب موقتی بوده و قادر به رشد طولانی مدت در صفاق نمی باشند. کاشته شدن سلول های تومور موسینی در صفاق به همراه تولید مقادیر زیادی موسین **پسودومیگزوم صفاقی** نامیده می شود. در بیشتر موارد، این اختلال ناشی از متاستاز از دستگاه گوارش به ویژه از آپاندیس (فصل ۱۴) است.

پیش آگهی سیستادنوکارسینوم موسینی تا حدودی بهتر از مشابه سرورزی آن است، هر چند مرحله تومور نسبت به نوع بافت شناسی آن (سرورز در مقابل موسینی) عامل مهم تری در تعیین پیامد بیماری می باشد.

تومورهای اندومتريوئید

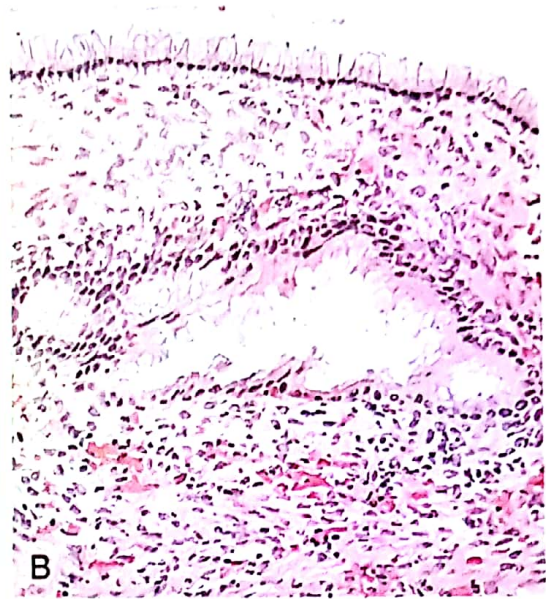
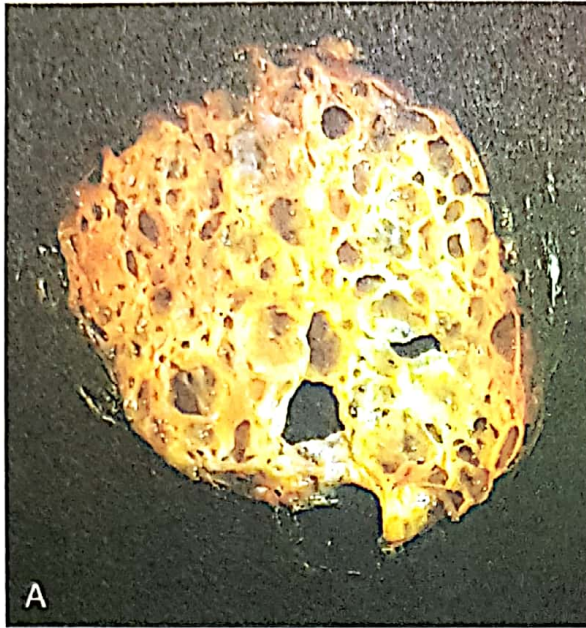
این تومورها ممکن است توپر یا کیستیک باشند. آنها گاهی اوقات با اندومتريوز همراهی دارند. در نمای میکروسکوپی آنها بواسطه تشکیل غدد لوله ای شبیه غدد اندومتر در داخل پوشش فضاهای کیستی مشخص می شوند. اگرچه نوع خوش خیم و حد مرزی هم وجود دارد، تومورهای اندومتريوئید معمولاً بدخیم هستند. آنها در ۳۰٪ موارد دو طرفه بوده و ۳۰-۱۵٪ بیماران همزمان با این تومورهای تخمدان، دارای کارسینوم اندومتر می باشند. کارسینوم های اندومتريوئید تخمدان همانند کارسینوم های اندومتر نوع اندومتريوئید، دارای جهش در ژن سرکوب کننده تومور PTEN می باشند.

تومور برنر

تومور برنر^(۲) یک تومور توپر، معمولاً یکطرفه و ناشایع تخمدان است که از یک استرومای وسیع حاوی آشیانه های از اپی تلیوم نوع ترانزیشنال شبیه به پوشش مجاری ادراری تشکیل شده است. گاهی اوقات آشیانه ها کیستیک بوده و توسط سلولهای استوانه ای مترشح موکوس پوشیده شده اند. تومورهای برنر عموماً دارای کپسول صاف بوده، سطح مقطع خاکستری سفید

1- Krukenberg tumor

2- Brenner Tumor



شکل ۱۷-۱۸. سیستادنوم موسینی تخمدان. (A) سیستادنوم موسینی با نمای مولتی کیستیک و تیغه‌های ظریف. به حضور موسین براق داخل کیست‌ها توجه کنید. (B) پوشش سلولی استوانه‌ای سیستادنوم موسینی.

با تمایز نوروابی تلیالی به خصوص بدشگون هستند، زیرا این کانون‌ها تمایل به تهاجم و متاستاز گسترده دارند. تراتوم‌های نابالغ هم درجه‌بندی و هم مرحله‌بندی می‌شوند تا بتوان رفتار آنها را پیش‌بینی کرد. تومورهای درجه یک و مرحله یک اغلب با درمان مناسب معالجه می‌شوند، در حالی که تومورهای با درجه و مرحله بالاتر چشم‌انداز محتاطانه‌تری دارند.

تراتوم‌های تفهیم‌یافته

یک زیرگروه نادر تراتوم‌ها، به طور کامل از بافتی تخصص یافته تشکیل شده است. شایع‌ترین مثال آن اشتروما (۱) تخمدانی است که کاملاً از بافت تیروئید بالغ تشکیل شده و در واقع ممکن است هیپرتیروئیدی ایجاد کند. این تومورها کوچک، توپر و به صورت توده‌های تخمدانی یک‌طرفه قهوه‌ای رنگ هستند. سایر تراتوم‌های تخصص یافته ممکن است به شکل کارسینوئید تخمدانی باشند که در موارد نادر سندرم کارسینوئید ایجاد می‌کنند.

ارتباطات بالینی

در تمام نئوپلاسم‌های تخمدانی اقدامات درمانی، چالش‌های بالینی قابل توجهی را برمی‌انگیزند، زیرا علائم و نشانه‌ها اغلب

ندولار دیده می‌شود که دندان‌هایی از آن بیرون زده‌اند. گاهی کانون‌هایی از استخوان و غضروف، آشیانه‌هایی از پوشش برونشی و دستگاه گوارش و سایر بافت‌ها نیز حضور دارند. بنا به دلایل ناشناخته گاهی اوقات این نئوپلاسم‌ها منجر به نازایی می‌شوند. آنها همچنین تمایل به پیچ‌خوردگی داشته (در ۱۵-۱۰٪ موارد) که یک اورژانس جراحی حاد محسوب می‌شود. یک عارضه پارانتوپلاستیک نادر ولی اعجاب‌انگیز این تومور، انسفالیت لیمبیک است که ممکن است در خانم‌های دچار تراتوم‌های حاوی بافت عصبی بالغ ایجاد شود و اغلب با برداشتن تومور بهبود می‌یابند. در حدود ۱٪ موارد تغییر شکل بدخیم، معمولاً به سمت کارسینوم سلول سنگفرشی، دیده می‌شود.

تراتوم‌های بدخیم نابالغ

تراتوم‌های بدخیم نابالغ در مراحل اولیه زندگی دیده می‌شوند و در هنگام تشخیص بالینی متوسط سن، ۱۸ سال می‌باشد. آنها به این علت که اغلب حجیم بوده، و در سطح مقطع عمدتاً توپر هستند و در کانون‌هایی دچار نکروز می‌باشند از تراتوم‌های خوش‌خیم بالغ به طور واضحی تمایز می‌یابند؛ به طور ناشایعی کانون‌های کیستیک حاوی ترشحات سباسبه، مو و سایر نماهای شبیه تراتوم‌های بالغ وجود دارند. در بررسی میکروسکوپی، مشخصه افتراق‌دهنده حضور عناصر نابالغ یا غضروف، استخوان، عضله، عصب یا سایر بافت‌ها با حداقل تمایز می‌باشد. کانون‌هایی

1- struma ovarii

جدول ۳-۱۸. خصوصیات برجسته نئوپلاسم های تخمدانی با منشأ سلول زایا و طناب جنسی

نئوپلاسم	اوج بروز	محل معمول	مشخصات ریخت شناسی	رفتار
با منشأ سلول زایا				
دیس ژرمینوما	دهه های دوم - سوم	۹۰-۸۰٪	معادل سمنوم بیضه است. توده های خاکستری رنگ توپر بزرگ تا کوچک. صفحات یا طناب هایی از سلول های بزرگ روشن که توسط رشته های فیبروی پراکنده از هم جدا می شوند. استروما ممکن است حاوی لنفوسیت و گاهی اوقات گرانولوم باشد.	همگی بدخیم بوده ولی فقط ۱/۳ مهاجم بوده و گسترش می یابند؛ همگی حساس به پرتو تابشی بوده و ۸۰٪ معالجه می شوند.
کوریوکارسینوم	سه دهه اول زندگی	یکطرفه	شبیه به تومور جفت است. غالباً به صورت کانونی کوچک، و خونریزی دهنده با دو نوع اپی تلیوم: سیتوتروفوبلاست و سنسیشیوتروفوبلاست.	زود هنگام و به طور گسترده متاستاز می دهد. کانون های اولیه ممکن است تجزیه شده و تنها متاستازها باقی بمانند. برخلاف تومورهای حاملگی تومورهای اولیه تخمدانی مقاوم به شیمی درمانی هستند.
تومورهای طناب جنسی				
سلول های تکا - گرانولوزا	بیشتر در سنین بعد از یائسگی ولی در هر سنی ممکن است رخ دهد	یکطرفه	ممکن است کوچک یا بزرگ، خاکستری تا زرد (با فضا های کیستیک) باشد. از مخلوطی از سلول های گرانولوزای مکعبی که به صورت طناب ها، صفحات یا رگه هایی قرار گرفته اند و سلول های تکای پر از چربی که دوکی یا فربه هستند تشکیل شده است. اجزاء گرانولوزائی ممکن است ساختمان هایی شبیه به فولیکول تخمدان بنام اجسام کال - اکسیر را بسازند.	ممکن است مقدار زیادی استروژن ترشح کرده (از اجزاء تکائی) و بنابراین تشکیل سرطان پستان یا اندومتر را تحریک کنند. جزء گرانولوزائی ممکن است بدخیم شود (۲۵-۵٪).
تکوما - فیبروما	هر سنی	یکطرفه	سلول های فیبروی توپر خاکستری رنگ تا سلول های تکای زرد رنگ (پر از چربی) و فربه	اغلب از نظر هورمونی غیر فعال هستند. تعداد کمی استروژن ترشح می کنند. حدود ۴۰٪ موارد بنا به دلایل ناشناخته ای ایجاد آسیب و هیدروتوراکس می کنند (سندرم میگز).
سلول های سرتولی - لایدیگ	تمام سنین	یکطرفه	معمولاً کوچک، خاکستری تا قهوه ای - زرد توپر هستند. نمای تکاملی بیضه ها با توپول ها یا طنابها و سلول های فربه صورتی رنگ سرتولی را تقلید می کند.	بسیاری از آنها باعث ایجاد نمای مردانه یا از بین رفتن نمای زنانه می شوند. به طور ناشایع بدخیم می شوند.

جدول ۳-۱۸. خصوصیات برجسته نئوپلاسم‌های تخمدانی با منشأ سلول زایا و طناب جنسی (ادامه)

نئوپلاسم	اوج بروز	محل معمول	مشخصات ریخت‌شناسی	رفتار
متاستاز به تخمدان	سنین سالخوردگی	اغلب دو طرفه	معمولاً توپر خاکستری - سفید، اندازه آنها تا بیست سانتی‌متر می‌رسد. سلولها، طنابها و غدد توموری آناپلاستیک در یک زمینه فیبروز پراکنده هستند. سلولها ممکن است ترشح‌کننده موسین و شبیه «حلقه انگستری» باشند.	تومورهای اولیه از دستگاه گوارش (تومورهای کروکوبیرگ)، پستان و ریه منشأ می‌گیرند.

متأسفانه روشهای درمان تومورهای تخمدان همچنان راضی‌کننده نیستند. میزان بقا از اواسط دهه ۱۹۷۰ تاکنون فقط بمقدار کمی افزایش یافته است. روشهای غربالگری که قادر به تشخیص زودرس تومورها باشند شدیداً مورد نیازند ولی آنهایی که تا به امروز مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند، ارزش محدودی داشته‌اند. یکی از این نشانگرها پروتئین CA-125 است که در سرم ۷۵ تا ۹۰٪ خانمهای مبتلا به سرطان اپی‌تلیالی تخمدان بالا می‌رود. با این وجود CA-125 در حدود ۵۰٪ بیماران با سرطان محدود به تخمدان، قابل شناسایی نبوده و برعکس در بسیاری از شرایط خوش‌خیم و سرطانهای غیرتخمدانی بالا می‌رود. بنابراین سودمندی آن، به عنوان یک تست غربالگری در زنهای یائسه بدون علامت ارزش محدودی دارد. در حال حاضر اندازه‌گیری CA-125 بیشترین ارزش را در ارزیابی پاسخ به درمان دارا می‌باشد.



شکل ۱۸-۱۸. تراوم کیستیک بالغ (کیست درموئید) تخمدان. یک تویی از مو (پائین) و مخلوطی از بافتها دیده می‌شود.

خلاصه

تومورهای تخمدان

- تومورها ممکن است از سلولهای پوششی، سلولهای طناب جنسی - استرومایی یا سلولهای زایا منشأ بگیرند.
- تومورهای پوششی شایع‌ترین تومورهای بدخیم تخمدان بوده و در زنان بالای ۴۰ سال شایع‌ترند.
- انواع اصلی تومورهای پوششی عبارتند از: سروزی، موسینی و اندومتروئید. هر کدام از آنها دارای انواع خوش‌خیم، بدخیم و حد مرزی (دارای ظرفیت بدخیمی کم) می‌باشند.
- تومورهای استرومایی - طناب جنسی ممکن است تمایز به سمت سلول گرانولوزا، سرتولی، لیدیک یا سلول استرومای تخمدان را نشان دهند و براساس این تمایز، ممکن است استروژن یا آندروژن تولید کنند.

تنها وقتی ظاهر می‌شوند که تومور بسیار پیشرفت کرده است. تظاهرات بالینی به طور قابل ملاحظه یکسان است، البته بجز تومورهای عملکردی که دارای اثرات هورمونی هستند. تومورهای تخمدانی با منشأ پوشش سطحی معمولاً تا زمانی که آنقدر بزرگ شوند که اثر فشاری موضعی ایجاد کنند (برای مثال درد، شکایات دستگاه گوارش، تکرر ادراری) بدون علامت هستند. در واقع حدود ۳۰٪ تمام نئوپلاسم‌های تخمدان به طور اتفاقی در معاینات زنانگی معمول کشف می‌شوند. تومورهای بزرگتر، خصوصاً تومورهای شایع اپی‌تلیالی، ممکن است باعث افزایش قطر شکم شوند. تومورهای کوچکتر به خصوص کیستهای درموئید گاهی اوقات به دور پایه خود چرخیده (torsion) و درد شدید شکمی مشابه شکم حاد ایجاد می‌کنند. کاشته‌شدن متاستاتیک تومورهای بدخیم سروزی اغلب سبب ایجاد آسیت می‌شود در حالی که تومورهای عملکردی تخمدان اغلب بخاطر اثرات درون‌ریزی که ایجاد می‌کنند مورد توجه قرار می‌گیرند.

(دیس ژرمینوم)، بافت بدوی رویانی (امبریونال)، کیسه زرده (تومور سینیوس اندودرمی)، بافت جفتی (کوریوکارسینوم) یا بافت های متعدد جنینی (تراتوم) تمایز یابند.

- تومورهای سلول زایا (اغلب تراتوم های کیستیک) شایع ترین تومورهای تخمدان در زنان جوان بوده و اکثریت آنها خوش خیم می باشند.
- تومورهای سلول زایا ممکن است به اووگونی

بیماری های حاملگی

حاملگی خارج رحمی

حاملگی خارج رحمی به صورت لانه گزینی یک تخمک لقاح یافته در مکانی غیر از رحم تعریف می شود. حدود ۱٪ حاملگی ها خارج رحمی هستند. در بیشتر از ۹۰٪ این موارد لانه گزینی در داخل لوله رحمی رخ می دهد (حاملگی لوله ای). سایر مکان ها عبارتند از: تخمدانها و حفره شکمی. هر عاملی که باعث به تعویق افتادن حرکت تخمک در مسیر لوله رحمی شود فرد را مستعد به حاملگی خارج رحمی می کند. در حدود نیمی از موارد کندی حرکت به التهاب مزمن و وجود اسکار در لوله رحم نسبت داده می شود. تومورهای داخل رحمی و اندومتریوز هم ممکن است مانع عبور تخمک شوند. در ۵۰٪ دیگر حاملگی های لوله ای، هیچ علت آناتومیک مشخص نمی شود. حاملگی های تخمدانی احتمالاً ناشی از موارد نادر لقاح تخمک، درست در زمان پاره شدن فولیکول می باشد. زمانی که تخم لقاح یافته از انتهای شراپه های لوله رحمی بیرون بیفتد و در سطح پرده صفاق کاشته شود حاملگی داخل حفره شکمی اتفاق می افتد.

ریخت شناسی

در تمام مکانها تکامل اولیه حاملگی خارج رحمی به طور طبیعی به صورت ایجاد بافت جفت، کیسه آمیون و تغییرات دسیدوآبی رخ می دهد. در حاملگی های لوله ای، جفت مهاجم در نهایت در دیواره لوله رحمی نقب زده و باعث ایجاد هماتوم داخل لوله ای (هماتوسالپنکس)، خونریزی داخل صفاقی و یا هر دو می شود. لوله رحمی معمولاً در اثر خون تازه لخته شده حاوی ذراتی از بافت خاکستری جفت و اجزای جنینی، متسع می شود. تشخیص بافت شناسی به مشاهده پرزهای جفتی یا ندرتاً جنین وابسته می باشد.

بیماری های ناشی از حاملگی و شرایط پاتولوژیک جفت از علت های مهم بیماری و مرگ و میر مادر و کودک می باشند. در این بخش فقط به تعداد محدودی از بیماری هایی می پردازیم که در آنها اطلاعات مربوط به ریخت شناسی ضایعات به فهم بیماری بالینی کمک می کند.

التهاب ها و عفونت های جفت

عفونتهای از دو طریق ممکن است به جفت برسند: ۱- بالارفتن از طریق کانال تولد، ۲- گسترش خونی (از طریق جفت). عفونتهای بالارونده شایع تر هستند. آنها در اغلب موارد منشأ باکتریایی داشته و با پارگی زودرس غشاهای جنینی همراه می باشند. در بررسی میکروسکوپی، در کوریوآمینیون ارتشاح نوتروفیلی همراه با ادم و احتقان (کوریو آمینونیت حاد) دیده می شود. وقتی که عفونت از غشاهای عبور می کند ممکن است بند ناف و پرزهای جفت را درگیر کرده و سبب واسکولیت حاد بند ناف (فونیزیت)^(۱) شود. مایکوپلاسما، کاندیدا و تعداد زیادی از باکتریهای فلور واژن باعث ایجاد عفونتهای بالارونده می شوند.

به طور ناشایعی، عفونتهای جفت ممکن است در اثر گسترش باکتری ها و سایر ارگانیسم ها از طریق خون ایجاد شوند، در بررسی بافت شناسی پرزهای جفتی شایع ترین ساختارهای درگیر هستند (villitis). سیفلیس، سل، لیستریوز، توکسوپلاسموز و انواع مختلفی از ویروسها (ویروس سرخچه، سیتومگالوویروس، ویروس هرپس سیمپکس) تماماً می توانند باعث التهاب پرزهای جفت شوند. عفونتهایی که از طریق جفت ایجاد می شوند می توانند جنین را درگیر کرده و باعث وقوع کمپلکس TORCH (توکسوپلاسموز، سایر عفونت ها، سرخچه، عفونت سیتومگالوویروس، هرپس) گردند (فصل ۶).

جدول ۴-۱۸. مشخصات مول هیداتیدی فرم ناقص و کامل

مشخصه	مول کامل	مول ناقص
کاریوتیپ	46,XX(46,XY)	تریپلوئید (69,XXY)
ادم پرزها	تمام پرزها	بعضی از پرزها
تکثیر تروفوبلاست	منتشر؛ تمام دور پرزها	کانونی و اندک
hCG سرمی	بالارفته	کمتر بالا می رود
hCG بافتی	++++	+
خطر کوریوکارسینوم	۲٪	نادر
بعدی		

hCG: گنادوتروپین جفتی انسان

تا زمانی که پارگی اتفاق نیفتد یک حاملگی خارج رحمی ممکن است از یک حاملگی طبیعی همراه با قطع قاعدگی و بالا رفتن هورمون های جفت در ادرار و سرم قابل افتراق نباشد. تحت اثر این هورمون ها، اندومتر (در حدود ۵۰٪ موارد) دچار تغییرات بیش ترشحی و دسیدوآبی حاملگی می شود. به هرحال، بالا نبودن سطح گنادوتروپین تشخیص را رد نمی کند چرا که اتصال ضعیف و نکروز جفت نابه جا یک امر شایع است. پارگی حاملگی خارج رحمی می تواند فاجعه آفرین باشد که همراه با شروع ناگهانی درد شدید شکمی و علائم شکم حاد بوده و اغلب منجر به شوک می شود. مداخله سریع جراحی در این مورد امری ضروری است.

خلاصه

حاملگی خارج رحمی

- حاملگی خارج رحمی به صورت لانه گزینی تخمک لقاح یافته در خارج از جسم رحم تعریف می شود. تقریباً ۱٪ حاملگی ها در خارج رحم کاشته می شوند. شایع ترین محل، لوله رحمی است.
- سالیپنژیت مزمن به همراه ایجاد بافت جوشگاه یک عامل خطر عمده ایجاد حاملگی خارج رحمی است.
- پاره شدن حاملگی خارج رحمی یک اورژانس پزشکی بوده و در صورت عدم درمان می تواند منجر به از دست رفتن خون و مرگ بیمار شود.

بیماری تروفوبلاستیک حاملگی

تومورهای تروفوبلاستیک حاملگی براساس نمای هیستوپاتولوژیک به سه گروه، که از نظر ریخت شناسی تا حدی همدیگر را می پوشانند تقسیم می شوند: مول هیداتیدی فرم، مول مهاجم و کوریوکارسینوم. اینها طیفی از تهاجم را نشان می دهند که از مول های هیداتیدی فرم خوش خیم تا کوریوکارسینوم های بسیار بدخیم متغیرند. همگی اینها گنادوتروپین کوریونیک انسانی (hCG) ترشح می کنند که می تواند در ادرار و خون سطوحی به وضوح بالاتر از آنچه در یک حاملگی طبیعی دیده می شود، ایجاد کند. علاوه بر کمک به تشخیص، از کاهش یا افزایش میزان هورمون در خون یا ادرار می توان در ارزیابی کارایی درمان استفاده کرد. پزشکان اصطلاح کلی بیماری تروفوبلاستیک حاملگی را ترجیح می دهند؛ زیرا پاسخ به درمان که توسط سطوح هورمونی مورد قضاوت قرار می گیرد، به مراتب مهمتر از تعیین زیرگروه آسیب شناختی ضایعات است. با این وجود، ژنتیک، آسیب شناسی و سیر طبیعی

این اختلالات آن چنان مشخص است که هر یک بحث جداگانه ای را می طلبد.

مول هیداتیدی فرم: کامل و ناقص

مول هیداتیدی فرم نمادین، یک توده حجیم از پرزهای کوریونیک متورم و گاهی کیستیک است که در نمای ظاهری ساختمانی شبیه انگور دارد. پرزهای متورم توسط مقادیر متغیری از سلول های پوششی کوریونی طبیعی تا شدیداً آتیپیک پوشیده شده اند. دو زیرگونه کاملاً متمایز مول وجود دارد: کامل و ناقص. مول های هیداتیدی فرم کامل با تشکیل جنین منافات داشته و فاقد قسمت های جنینی هستند. تمام پرزهای کوریونی غیرطبیعی بوده و سلول های پوششی کوریونی دیپلوئید می باشند (۴۶XX یا به طور غیرشایع ۴۶XY). در مول هیداتیدی فرم ناقص امکان ایجاد جنین اولیه وجود دارد و بنابراین در این نوع مول، اجزای جنینی و نیز تعدادی پرز کوریونی طبیعی دیده می شود. همچنین اینها تقریباً همیشه تریپلوئید هستند (مثلاً ۶۹XXY)؛ (جدول ۴-۱۸). هر دو نوع مول ناشی از لقاح غیرطبیعی می باشند. در مول کامل کل محتوای ژنتیکی توسط دو اسپرم (یا یک اسپرم دیپلوئید) تأمین می شود و منجر به تشکیل سلول های دیپلوئیدی می گردد که فقط حاوی کروموزوم های پدری هستند. در حالی که در مول ناقص یک تخمک طبیعی با دو اسپرم (یا یک اسپرم دیپلوئید) لقاح پیدا می کند که منجر به یک کاریوتیپ تریپلوئید می شود و در آن اغلب ژن ها منشأ پدری دارند.

میزان بروز مول کامل حدود ۱/۵-۱ در هر دو هزار حاملگی در ایالات متحده آمریکا و سایر کشورهای غربی است. بنا به علل ناشناخته میزان بروز این بیماری در کشورهای آسیایی بسیار بیشتر است. مول در سنین زیر ۲۰ سالگی و بعد از ۴۰ سالگی



شکل ۱۸-۱۹. مول هیداتاری فورم کامل که پرزهای متعدد متورم (هیدروپیک) در آن دیده می شود.

اوقات خونریزی تهدیدکننده حیات شوند. در بررسی میکروسکوپی، پوشش پرزها دچار تغییرات آتیپیک همراه با تکثیر اجزاء تروفوبلاستیک و سن سیشیال می باشد. اگرچه تهاجم قابل توجه این ضایعه، برداشتن آن را از نظر تکنیکی سخت می سازد ولی متاستاز اتفاق نمی افتد. پرزهای هیدروپیک ممکن است به اعضای دور دست مثل ریه و مغز آمبولی بفرستند ولی این آمبولیها یک متاستاز واقعی محسوب نشده و ممکن است خودبه خود از بین بروند. بخاطر عمق بیشتر تهاجم ضایعه به میومتر، برداشت کامل یک مول مهاجم توسط کورتاژ مشکل است و بنابراین چنانچه میزان β -hCG سرم بالا باقی بماند، درمانهای بیشتری مورد نیاز است. خوشبختانه در بیشتر موارد معالجه توسط شیمی درمانی امکان پذیر است.

کوریوکارسینوم حاملگی

کوریوکارسینوم، یک تومور بدخیم شدیداً مهاجم است که معمولاً از پوشش کوریونی حاملگی و به میزان کمتر از سلولهای چندظرفیتی داخل گنادها (به عنوان یک تومور سلول زایا) منشأ می گیرد. این تومورها در نیمکره غربی نادر بوده و در ایالات متحده از هر ۳۰,۰۰۰ حاملگی ۱ مورد ابتلا رخ می دهد. این بیماری در کشورهای آسیایی و آفریقایی بسیار شایع تر است به طوریکه میزان شیوع آن به ۱ در هر ۲۰۰۰ حاملگی می رسد. حدود ۵۰٪ کوریوکارسینومها از مولهای هیداتیدیفرم کامل منشأ می گیرند. حدود ۲۵٪ به دنبال سقط و بقیه موارد پس از یک حاملگی طبیعی دیده می شوند. به عبارت دیگر هر چقدر حاملگی غیرطبیعی تر باشد خطر ایجاد کوریوکارسینوم بیشتر می شود. در اغلب موارد کوریوکارسینوم، با ترشحات قهوه ای خونی همراه با

شایع تر است و سابقه ابتلا به این وضعیت خطر بیماری مولی را در حاملگی های بعدی بیشتر می کند. اگرچه در گذشته مول بخاطر "بزرگی بیش از حد جنین که متناسب با تاریخ لقاح نبوده" در هفته ۱۲-۱۴ حاملگی کشف می شد، پایش زودهنگام حاملگی ها توسط سونوگرافی باعث تشخیص در سن حاملگی پایین تری شده است. هم در مول کامل و هم در مول ناقص میزان بالای hCG در خون مادر و فقدان صدای قلب جنین معمول می باشد.

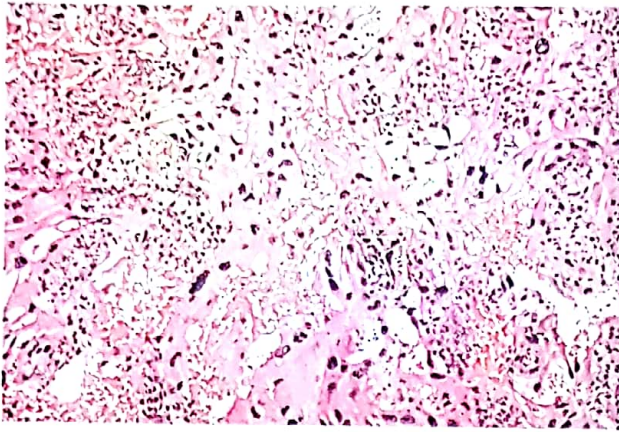
ریخت شناسی

رحم ممکن است دارای اندازه طبیعی باشد (در مراحل اولیه مول)، اما در مراحل پیشرفته، حفره رحم توسط توده های ظریف و شکننده متشکل از ساختمان های کیستی شفاف با دیواره های نازک متسع می شود (شکل ۱۸-۱۹). اجزای جنینی بندرت در مول کامل دیده می شوند ولی در مول ناقص شایع هستند. در بررسی میکروسکوپی، مول کامل، تورم هیدروپیک پرزهای کوریونی کم عروق را نشان می دهد که حاوی یک استرومای ادماتو، میگزوماتو و سست می باشند. پوشش کوریونی تقریباً همیشه درجاتی از تکثیر سلولهای سیتوتروفوبلاست و سن سیشیوتروفوبلاست را نشان می دهد (شکل ۲۰-۱۸). پایش دقیق سطوح hCG به منظور پیش بینی سرنوشت بالینی مول ها جایگزین درجه بندی بافت شناسی شده است. در مول ناقص تنها بعضی از پرزها ادماتو هستند و تکثیر تروفوبلاستها موضعی و اندک می باشد. پرزهای مول ناقص حواشی کنگره دار و نامنظمی دارند. در بیشتر موارد مول ناقص تعدادی از سلول های جنینی حضور دارند که از گویچه های سرخ خون جنینی در پرزهای جفتی تا جنین کاملاً شکل گرفته در موارد نادر، متغیر است.

به طور کلی ۹۰-۸۰٪ مولها بعد از کورتاژ کامل عود نمی کنند. ۱۰٪ مولهای کامل مهاجم هستند ولی فقط ۳-۲٪ تبدیل به کوریوکارسینوم می شوند.

مول مهاجم

مول های مهاجم مول های کاملی هستند که به طور موضعی مهاجم تر بوده ولی قدرت متاستاز تهاجمی یک کوریوکارسینوم را ندارند. مول مهاجم دارای پرزهای هیدروپیک بوده که عمیقاً به دیواره رحم نفوذ می کنند و ممکن است باعث پارگی و گاهی

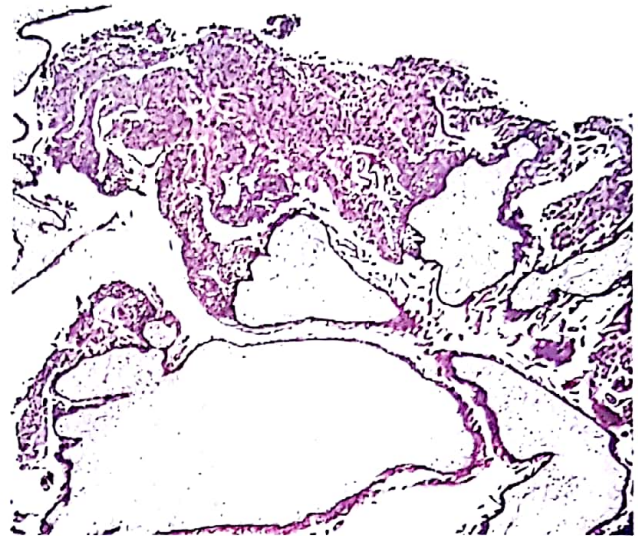


شکل ۲۱-۱۸. کوریوکارسینوم. این تصویر هم سیتوتروفوبلاست ها و هم سن سیشیوتروفوبلاست های چند هسته ای نتوپلاستیک را نشان می دهد.

تومورها به میزان قابل توجهی نسبت به شیمی درمانی حساس هستند. تقریباً ۱۰٪ بیماران مبتلا، حتی آنهایی که متاستازهای دوردست مثلاً به ریه ها دارند، معالجه می شوند. برعکس، کوریوکارسینوم های منشأ گرفته از گنادها (تخمدان یا بیضه) به شیمی درمانی جواب قابل قبولی نمی دهند. این تفاوت فاحش در پیش آگهی، ممکن است مربوط به حضور آنتی ژن پدري روی کوریوکارسینوم جفتی و عدم حضور آن در ضایعات گنادی باشد. بنظر می آید که پاسخ ایمنی مادر به آنتی ژن های بیگانه (پدري) به عنوان یک عامل اضافی در پاکسازی تومور به شیمی درمانی کمک می کند.

تومورهای تروفوبلاستیک محل جفت

تومورهای تروفوبلاستیک محل جفت از محل جفت یا تروفوبلاست حد واسط منشأ می گیرند. این تومورهای دیپلوئید ناشایع اغلب کاریوتایپ XX دارند و به طور نمادین، چندین ماه بعد از حاملگی ایجاد می شوند. چون تروفوبلاستهای حد واسط مقادیر زیادی hCG ترشح نمی کنند بنابراین میزان hCG در این افراد به میزان کمی بالا می رود. این تومورها به طور معمول لاکتوزن جفتی انسانی تولید می کنند. این تومورها معمولاً سیر بالینی آرامی داشته و اگر محدود به اندومیومتر باشند در مجموع عاقبت مطلوبی دارند. البته لازم به ذکر است که تومورهای تروفوبلاستیک محل جفت به اندازه تومورهای تروفوبلاستیک دیگر نسبت به شیمی درمانی حساس نیستند و وقتی که تومور از محدوده رحم بگذرد پیش آگهی خوبی نخواهد داشت.



شکل ۲۰-۱۸. مول هیداتیدفرم کامل. در این تصویر میکروسکوپی، پرزهای هیدروپیک متسع (پایین) و تکثیر پوشش کوریونی (بالا) مشاهده می شوند.

تیترا افزایش یابنده β -hCG در خون و ادرار و عدم بزرگی قابل توجه رحم (مانند آنچه در مول مشاهده می شود) تظاهر می کند. به طور کلی تیترا β -hCG بسیار بیشتر از مقادیری است که در مول دیده می شود.

ریخت شناسی

کوریوکارسینومها معمولاً به صورت توده های رحمی نکروتیک و خونریزی دهنده خود را نشان می دهند. گاهی اوقات نکروز آنقدر وسیع است که مقدار ناچیزی از تومور زنده باقی می ماند. در حقیقت ضایعه اولیه ممکن است خود را تخریب کند، به طوری که تنها متاستاز بیانگر ماهیت اولیه تومور باشد. تومور سریعاً خود را در داخل میومتر و رگها جایگزین می کند. برخلاف مول هیداتیدی فرم و مول مهاجم، پرزهای کوریونی تشکیل نمی شوند. در عوض تومور از سیتوتروفوبلاستهای تشکیل شده سن سیشیوتروفوبلاستهای آنپلاستیک تشکیل شده است. (شکل ۲۱-۱۸).

اغلب کوریوکارسینومها در زمان تشخیص گسترش عروقی وسیعی به ریه ها (۵۰٪)، واژن (۳۰-۴۰٪)، مغز، کبد یا کلیه پیدا کرده اند. تهاجم لنفاوی شایع نیست. علی رغم ماهیت شدیداً تهاجمی کوریوکارسینوم جفتی، این

خلاصه

بیماری های تروفوبلاستی حاملگی

- بیماری مولی به دلیل توزیع غیرطبیعی کروموزوم های پدری در جریان حاملگی ایجاد می شود.
- مول های ناقص، تریپلوئید بوده و دارای دو سری کروموزوم پدری هستند. همچنین اغلب آنها با بافت جنینی همراه می باشند. میزان بروز بیماری پایدار، پایین است.
- مول های کامل، دیپلوئید بوده و تمام کروموزوم هایشان پدری است. هیچ بافت رویانی یا جنینی به همراه مول کامل وجود ندارد.
- ۱۰ تا ۱۵ درصد مول های کامل بیماری پایدار ایجاد می کنند که معمولاً به شکل مول مهاجم می باشد. فقط ۲٪ مول های کامل بعداً به کوریوکارسینوم تبدیل می شوند.
- کوریوکارسینوم حاملگی به شدت مهاجم بوده و معمولاً متاستاز می دهد. این تومور برخلاف کوریوکارسینوم تخمدانی به شیمی درمانی پاسخ داده و در بیشتر موارد قابل درمان است.
- تومور تروفوبلاستی محل جفت یک تومور آرام و معمولاً در مراحل اولیه می باشد که از تروفوبلاست های حد واسط تشکیل شده است. این تومور لاکتوزن جفتی انسانی تولید کرده و به خوبی به شیمی درمانی پاسخ نمی دهد.

پره اکلامپسی / اکلامپسی (توکسمی حاملگی)

فشارخون بالا همراه با حضور پروتئین در ادرار و ادم طی سه ماهه سوم حاملگی پره اکلامپسی نامیده می شود. این سندرم در ۵-۱۰٪ حاملگیها به خصوص در اولین حاملگی در خانمهایی که بیشتر از ۳۵ سال سن دارند اتفاق می افتد. در افرادی که دچار فرم شدید این بیماری شده اند ممکن است تشنج رخ دهد که در این صورت نام اکلامپسی بر مجموع این علائم گذاشته می شود. با توجه به سابقه تاریخی قبلی، هنوز گاهی دو واژه اکلامپسی و پره اکلامپسی را تحت نام مسمومیت حاملگی می خوانند. هیچ سمی در خون شناسایی نشده است و این واژه تاریخی یک نامگذاری اشتباه است. تشخیص و درمان زودرس پره اکلامپسی باعث شده که اکلامپسی و به خصوص اکلامپسی کشنده، نادر باشد. عوامل دقیق شروع کننده برای آغاز این سندرمها ناشناخته هستند ولی مشخصه مشترک زمینه ساز تمام این موارد کاهش جریان خون مادری به جفت، ثانویه به بازآرایی ناکافی سرخرگهای مارپیچی بستر عروقی رحمی - جفتی می باشد. در حاملگی طبیعی، دیواره های عضلانی - الاستیکی سرخرگهای مارپیچی توسط تروفوبلاست ها مورد حمله قرار

می گیرند که منجر به اتساع این رگها و تبدیل آنها به سینوزوئیدهای پهن عروقی می شوند. در پره اکلامپسی و اکلامپسی بازآرایی عروقی مختل شده دیواره های عضلانی - الاستیکی حفظ می شوند و کانالها باریک باقی می مانند. به نظر می رسد کاهش جریان خون رحمی - جفتی منجر به هیپوکسی جفت، اختلال عملکرد جفت و تمایل به سمت یک وضعیت آنتی آنژیوژنیک سیستمیک می شود. اختصاصاً هم افزایش عوامل آنتی آنژیوژنیک در گردش مثل Flt7 محلول (sFlt1) و اندوگلین محلول (sEng) و هم کاهش سطح عوامل پروآنژیوژنیک مثل VEGF و PIGF مورد توجه قرار گرفته است. فرض بر این است که این عدم تعادل باعث اختلال عملکرد سلول اندوتلیال، واکنش پذیری بیش از حد عروق و میکروآنژیوپاتی اعضای انتهایی می شود. گرچه اساس دقیق پره اکلامپسی به طور کامل روشن نشده است، این وضعیت چندین پیامد جدی به دنبال دارد:

- انفارکتوس جفت ناشی از کاهش مزمن خونرسانی
- هیپرتانسیون به دلیل کاهش تولید متسع کننده های عروقی پروتاستاسیکلین (پروستاگلاندین I₂) و پروستاگلاندین E₂ توسط سلول اندوتلیال و نیز افزایش تولید منقبض کننده عروقی ترومبوکسان A₂
- افزایش انعقادپذیری ناشی از اختلال عملکرد اندوتلیال و آزادسازی عامل بافتی از جفت.
- نارسایی اعضای انتهایی به ویژه کلیه و کبد که در بیماران مبتلا به اکلامپسی تمام عیار رخ می دهد. تقریباً ۱۰٪ مبتلایان به پره اکلامپسی شدید، دچار سندرم HELLP می شوند که مشخصات آن عبارتند از همولیز، افزایش آنزیم های کبدی و کاهش پلاکت.

ریخت شناسی

تغییرات ریخت شناسی پره اکلامپسی و اکلامپسی متغیر بوده و تا حدی به شدت اختلال بستگی دارد. ناهنجاری های جفت عبارتند از:

- انفارکت ها که می توانند در حاملگی طبیعی دیده شوند، به تعداد بسیار بیشتری در پره اکلامپسی شدید یا اکلامپسی وجود دارند.
- خونریزی های پشت جفت.
- بلوغ زودرس پرزهای جفتی همراه با ادم پرز، کم شدن رگها و افزایش تشکیل گره های اپی تلیالی سن سیشیال.
- نکروز فیبرینوئید و تجمع موضعی ماکروفاژهای حاوی چربی (آتروز حاد) در عروق دسیدوا.

خلاصه

پره اکلامپسی / اکلامپسی

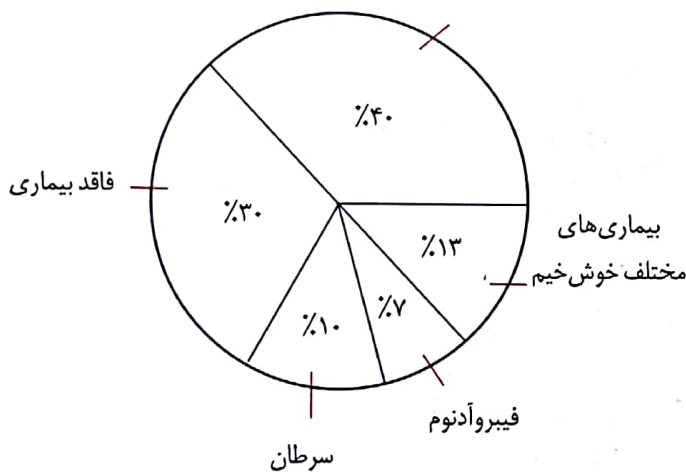
- پره اکلامپسی به دلیل اختلالات جریان خون مادری و جفتی است که نتیجه آن ایسکمی و انفارکتوس جفت و اختلالاتی در تولید مواد متسع کننده عروقی می باشد.
- پره اکلامپسی با ادم، وجود پروتئین در ادرار و افزایش فشارخون در سه ماهه دوم و سوم حاملگی مشخص می شود.
- اکلامپسی با اضافه شدن تشنج مشخص شده و در صورت همراهی با آسیب اعضای متعدد می تواند کشنده باشد.

ویژگی های بالینی

پره اکلامپسی به آهستگی در طی هفته های ۲۴ و ۲۵ حاملگی با ادم، وجود پروتئین در ادرار و افزایش فشار خون تظاهر می کند. اگر شرایط به طرف اکلامپسی برود عملکرد کلیه مختل می شود، فشار خون افزایش بیشتری می یابد و ممکن است تشنج ظاهر شود. درمان سریع و زودهنگام در سیر بیماری مانع از تغییرات اعضا شده و منجر به از بین رفتن سریع تمام اختلالات، بلافاصله بعد از وضع حمل یا سزارین می شود.

پستان

تغییرات فیبروکیستیک



شکل ۲۲-۱۸. یافته های هیستوپاتولوژیک در گروهی از خانم ها به دنبال ارزیابی «توده های» پستانی.

در گذشته این ضایعات بیماری فیروکیستیک نامیده می شدند. ولی از آنجا که اکثر این تغییرات، ورای نیاز به افتراق از سرطان، اهمیت بالینی ناچیزی دارند، اصطلاح تغییرات فیروکیستیک برای نامیدن آنها ارجح است.

در مجموع تغییرات فیروکیستیک شایع ترین ناهنجاری پستان است که در زنان قبل از یائسگی دیده می شود. این تغییرات تمایل دارند در طی سنین باروری رخ دهند و با احتمال بیشتر نتیجه تغییرات دوره ای پستان هستند که به طور طبیعی در چرخه قاعدگی اتفاق می افتند. درمان استروژنی و قرص های ضد حاملگی ظاهراً باعث افزایش شیوع این تغییرات نمی شوند. در حقیقت قرص های ضد حاملگی ممکن است این خطر را کاهش دهند.

ضایعات پستان مؤنث به مراتب از ضایعات پستان مذکر شایع ترند و معمولاً به شکل توده ها یا ندول های قابل لمس و گاه دردناک بروز می کنند. خوشبختانه اکثر این ضایعات بی آزار هستند اما همانطور که می دانیم سرطان پستان شایع ترین سرطان در زنان (بجز نئوپلازی های پوست) بوده و بعد از سرطان ریه دومین عامل مرگ ناشی از سرطان می باشد. بنابراین زنان حتی برجستگی های اندکی مشکوک در پستان را معمولاً مورد بررسی قرار می دهند (شکل ۲۲-۱۸). ما بحث بیماری های پستان را با ضایعات خوش خیم غیرنئوپلاستیک آغاز می کنیم.

قبل از پرداختن به تغییرات بسیار شایع فیروکیستیک لازم است که چند ضایعه نسبتاً جزئی را یادآوری کنیم. نوک پستان اضافی یا بافت پستانی اضافی ممکن است هر جایی در طول لبه رویانی (خط شیری) دیده شود. علاوه بر جنبه کنجکاو برانگیز، این آنومالی های مادرزادی تحت تأثیر همان بیماری هایی قرار می گیرند که بافت پستان طبیعی را در بر می گیرد. تورفتگی مادرزادی نوک پستان حائز اهمیت بالینی است زیرا که تغییری مشابه می تواند توسط یک ضایعه سرطانی ایجاد شود. گالاکتوسل، در زمان شیردهی در اثر اتساع کیستی یک مجرای مسدود شده، رخ می دهد. علاوه بر تظاهر به شکل توده دردناک، کیست ها ممکن است پاره شده و یک واکنش التهابی ایجاد کنند که باعث سفتی در محل شده و به طور کاذب مطرح کننده بدخیمی باشند.

تغییرات فیروکیستیک

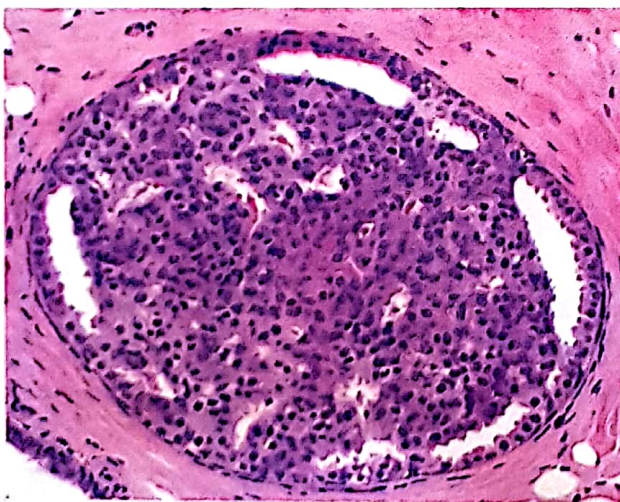
اصطلاح فیروکیستیک برای مجموعه ای از تغییرات در پستان خانمها بکار می رود که عمدتاً از کیست و فیبروز تشکیل شده اند.



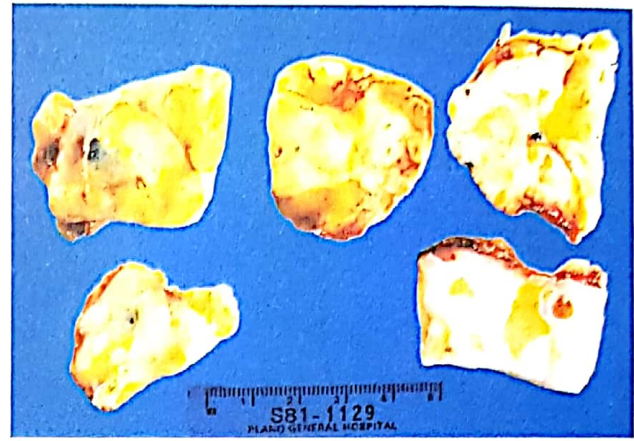
شکل ۲۴-۱۸. تغییرات فیبروکیستیک از نوع غیر تکثیری در یک نمونه بیوپسی پستان. در این تصویر مجاری متسع که ایجاد کیستهای کوچک می کنند قابل مشاهده بوده و در طرف راست، دیواره یک کیست بزرگ مفروش با سلولهای پوششی دیده می شود.

موارد سلولهای پوشانده، بزرگ و چند وجهی بوده و سیتوپلاسم اسیدوفیل و گرانولار فراوان همراه با هسته های کوچک و گرد و به شدت پررنگ دارند. این ریخت شناسی تحت نام **متاپلازی آپوکراین** خوانده می شود و در واقع همیشه خوش خیم است.

استرومای احاطه کننده تمام انواع کیستها معمولاً از بافت فیبروی فشرده تشکیل شده که ظاهر ظریف و میگزومایی استرومای طبیعی پستان را از دست داده است. ارتشاح سلولهای لنفوسیتی در استروما در این مورد و انواع دیگر تغییرات فیبروکیستیک شایع است.



شکل ۲۵-۱۸. هیپرپلازی سلولهای پوششی در یک نمونه بیوپسی پستان. مجرا توسط جمعیت ناهمگونی از سلولها با اشکال متفاوت پر شده است. منافذ شکاف مانند نامنظم در حاشیه به خوبی دیده می شوند.



شکل ۲۳-۱۸. تغییرات فیبروکیستیک در این نمونه های حاصل از بیوپسی پستان مشاهده می شوند. نواحی سفید پراکنده با حدود نامشخص، بیانگر کانون های فیبروز است. نمونه بیوپسی در طرف راست پایین یک کیست خالی برش خورده را نشان می دهد. در دو نمونه سمت چپ کیستهای گنبدی آبی باز نشده دیده می شوند.

تغییرات فیبروکیستیک به دو طرح غیر تکثیری و تکثیری تقسیم می شوند که در زیر مورد بحث قرار گرفته اند.

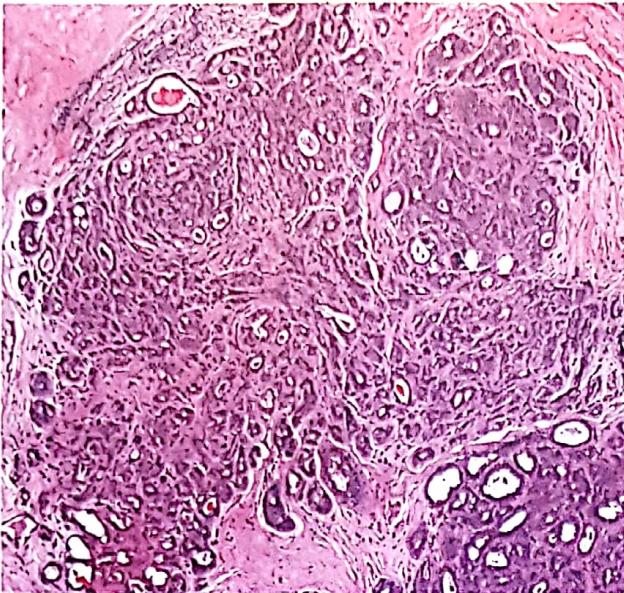
تغییرات غیر تکثیری

کیست ها و فیبروز

تغییرات غیر تکثیری شایع ترین نوع ضایعات فیبروکیستیک هستند و با افزایش در استرومای فیبری همراه با اتساع مجاری و ایجاد کیست هایی با اندازه های مختلف مشخص می شوند.

ریخت شناسی

ممکن است تنها یک کیست بزرگ منفرد داخل یک پستان دیده شود ولی تغییرات معمولاً چند کانون را در برگرفته و اغلب دوطرفه هستند. محل درگیر، در ماموگرافی دارای محدوده نامشخص بوده و با دانسیته افزایش یافته منتشر و ندولاریته واضحی همراه است. قطر کیستها از کمتر از یک سانتی متر تا ۵ سانتی متر متغیر می باشد. کیست های باز نشده به رنگ قهوه ای تا آبی (کیستهای گنبد آبی) بوده و توسط مایع کدر و آبی پر شده اند (شکل ۲۳-۱۸). ترشحات در داخل کیستها ممکن است آهکی شده و نمای میکروکلسیفیکاسیون را در ماموگرافی ایجاد کنند. در بررسی بافت شناسی یک پوشش اپی تلیال مشاهده می شود که ممکن است در کیستهای بزرگتر مسطح بوده یا حتی به طور کامل آتروفیک شده باشد (شکل ۲۴-۱۸). در بسیاری از



شکل ۲۶-۱۸. آدنوز اسکروزان. واحد مجرای انتهایی - لوبولی درگیر، بزرگ شده و آسینی‌ها به وسیله استرومای متراکم اطراف فشرده شده و تغییر شکل داده‌اند. برخلاف کارسینوم پستان، آسینی‌ها به صورت مدور قرار گرفته‌اند و حدود خارجی آنها کاملاً مشخص است.

حائز اهمیت است. در این ضایعات، فیروز داخل لوبولی قابل ملاحظه و تکثیر مجاری کوچک و آسینوس‌ها دیده می‌شود.

ریخت‌شناسی

از نظر ظاهری ضایعه دارای قوامی سخت و لاستیکی بوده که شبیه به قوام سرطان پستان است. در بررسی بافت‌شناسی، تکثیر فضاهای مجاری (آدنوز) با پوشش سلولهای اپی‌تلیال و سلولهای میوای‌تلیال مشخص می‌باشد که توده‌هایی متشکل از غدد کوچک در داخل یک استرومای فیرو ایجاد می‌کند (شکل ۲۶-۱۸). غدد تجمع یافته ممکن است پشت به پشت یکدیگر قرار گرفته و دارای پوشش سلولی از یک یا چند لایه باشند که در تماس با یکدیگر هستند. فیروز قابل ملاحظه استروما که ممکن است پوشش در حال تکثیر را تحت فشار قرار داده و باعث تغییر شکل آن شود، همیشه همراه با آدنوز دیده می‌شود و از اینرو اصطلاح آدنوز اسکروزان به کار می‌رود. این رشد بیش از حد بافت فیرو، ممکن است کاملاً باعث فشرده شدن لومن آسینی‌ها و مجاری شود، به طوریکه به صورت طنباهای توپر سلولی به نظر برسند. این نما ممکن است از نظر بافت‌شناسی به سختی از سرطان مجاری مهاجم^(۲) (۲)

تغییرات تکثیری

هیپرپلازی سلول‌های پوششی

مجاری و لوبول‌های طبیعی در پستان با دو لایه سلول مفروش شده‌اند: یک لایه سلول‌های مجرای که روی آنها لایه دوم متشکل از سلول‌های میوای‌تلیال قرار گرفته است. هیپرپلازی سلول‌های پوششی با حضور بیش از دو لایه سلولی مشخص می‌شود. طیف هیپرپلازی سلول‌های پوششی از هیپرپلازی خفیف و منظم تا آتیپیک و دارای ویژگی‌های شبیه کارسینوم درجا متغیر است.

ریخت‌شناسی

نمای ظاهری هیپرپلازی سلول‌های پوششی مشخصه خاصی نداشته و اغلب تغییرات کیستیک و فیروز همراه، نمای غالب را تشکیل می‌دهند. در بررسی بافت‌شناسی یک طیف تقریباً نامحدود از تغییرات تکثیری دیده می‌شود. مجاری بزرگتر، مجاری کوچک یا لوبول‌ها ممکن است مملو از سلولهای مکعبی منظم باشند که در آنها طرحهای غددی کوچک (منافذ^(۱)) قابل شناسایی هستند (شکل ۲۵-۱۸). گاهی اوقات پوشش تکثیر یافته به صورت زوائد پاپیلری کوچک و متعدد به داخل مجاری برجستگی پیدا می‌کند (پاپیلوماتوز مجرائی). درجه‌بندی هیپرپلازی تا حدی براساس تعداد لایه‌های پوشش داخل مجرای صورت گرفته و به سه دسته خفیف، متوسط و شدید تقسیم می‌شود. گاه هیپرپلازی، میکروکلسیفیکاسیون‌هایی را در ماموگرافی ایجاد می‌کند که شک به سرطان را برمی‌انگیزد.

در بعضی موارد سلولهای هیپرپلاستیک ویژگی‌هایی شبیه به کارسینوم مجرای درجا پیدا می‌کنند (بعداً توضیح داده می‌شود). این هیپرپلازی را هیپرپلازی مجرای آتیپیک می‌نامند.

هیپرپلازی لوبولی آتیپیک به حالتی اطلاق می‌شود که هیپرپلازی تغییراتی نزدیک به کارسینوم لوبولی در جا را نشان می‌دهد ولی معیارهای تشخیصی آن را کامل نمی‌کند. هم هیپرپلازی مجرای آتیپیک و هم هیپرپلازی لوبولی آتیپیک با افزایش خطر ایجاد کارسینوم مهاجم همراه هستند.

آدنوز اسکروزان

نوعی تغییر فیروکیستیک به نام آدنوز اسکروزان شیوع کمتری نسبت به هیپرپلازی و کیست‌ها دارد ولی چون از نظر بالینی و ریخت‌شناسی ممکن است نمای کارسینوم را تقلید کند،

1- fenestrations

2- scirrhous

خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش نمی دهند. ماستیت حاد وقتی ایجاد می شود که باکتری (معمولاً استافیلوکوک طلایی از طریق مجاری) به بافت پستان راه یابد. اغلب موارد در هفته های اول شیردهی رخ می دهند؛ زیرا در این زمان پوست نوک پستان مستعد ایجاد شقاق است. از نظر بالینی عفونت های استافیلوکوکی باعث برانگیخته شدن تغییرات التهابی حاد تیپیکی می شوند که می توانند آبسه های منفرد یا متعددی ایجاد کنند.

اکتازی مجاری پستانی (ماستیت پلاسما سلی)، یک التهاب غیرباکتریایی مزمن پستان است که با تغلیظ ترشحات در مجاری ترشحاتی بزرگ همراه می باشد. اتساع مجاری و در نهایت پارگی آنها منجر به تغییرات واکنشی در بافت اطراف شده و ممکن است به صورت یک توده پری آرئولار با حدود نامشخص همراه با توکسیدگی نوک پستان ظاهر کند، و بنابراین تغییرات ایجاد شده توسط برخی سرطان ها را تقلید نماید. این بیماری ناشایع بوده و معمولاً در خانمهایی که در سنین بین ۴۰ تا ۶۰ سالگی وضع حمل کرده اند دیده می شود.

ریخت شناسی

معمولاً تغییرات التهابی، محدود به ناحیه ای است که توسط یک یا چند مجرای ترشحاتی اصلی نوک پستان درناژ می شود. در بررسی بافت شناسی، مجاری توسط بقایای گرانولار که گاهی اوقات حاوی لکوسیتها و عمدتاً ماکروفاژهای سرشار از لیپید هستند، پر شده اند. سلول های پوششی مفروش کننده عموماً تخریب شده است. متمایزترین ویژگی ها عبارتند از یک ارتشاح لنفو پلاسما سیتی واضح و گاهی اوقات گرانولوم در استرومای اطراف مجاری.

نکروز چربی، یک ضایعه ناشایع و بی آزار بوده و اهمیت آن تنها بخاطر این است که اغلب سبب ایجاد توده می شود. اکثر خانم های دچار این وضعیت سابقه ضربه قبلی به پستان را دارند.

ریخت شناسی

در مرحله ابتدایی نکروز چربی ترومایی، ضایعه، کوچک و اغلب حساس بوده ندرتاً قطر آن بیشتر از دو سانتی متر می شود و کاملاً موضعی است. این ضایعه متشکل از یک کانون مرکزی از سلول های چربی نکروتیک است که توسط نوتروفیل ها و ماکروفاژهای مملو از چربی گاه همراه با سلول های غول آسا احاطه شده اند. این ضایعه بعداً توسط بافت فیبرو و گلبول های سفید تک هسته ای در برگرفته

افتراق داده شود. حضور دو لایه سلول های پوششی و شناسایی جزء میوایی تلپال برای رسیدن به تشخیص صحیح کمک کننده هستند.

رابطه تغییرات فیبروکیستیک با سرطان پستان

برخی ویژگی های بالینی تغییرات فیبروکیستیک آنرا از سرطان قابل افتراق می کند ولی تنها راه مطمئن برای این افتراق بیوپسی و مطالعات بافت شناسی است. گرچه تغییرات فیبروکیستیک خوش خیم هستند ولی برخی ویژگی ها ممکن است خطر ایجاد سرطان را در آنها افزایش دهند:

- بدون افزایش دادن یا افزایش جزئی خطر کارسینوم پستان: فیروز، تغییرات کیستیک، متابلازی آپوکرین و هیپرپلازی خفیف.
 - افزایش خفیف خطر (۱/۵ الی ۲ برابر): هیپرپلازی متوسط تا بارز (بدون آتیپی)، پاپیلوماتوز مجاری، آدنوز اسکروزان.
 - افزایش قابل توجه خطر (۵ برابر): هیپرپلازی آتیپیک، چه در لبول ها و چه در مجاری کوچک.
- تغییرات فیبروکیستیک تکثیری معمولاً دوطرفه و چندکانونی بوده و با افزایش خطر وقوع کارسینوم بعدی در هر دو پستان همراهند.

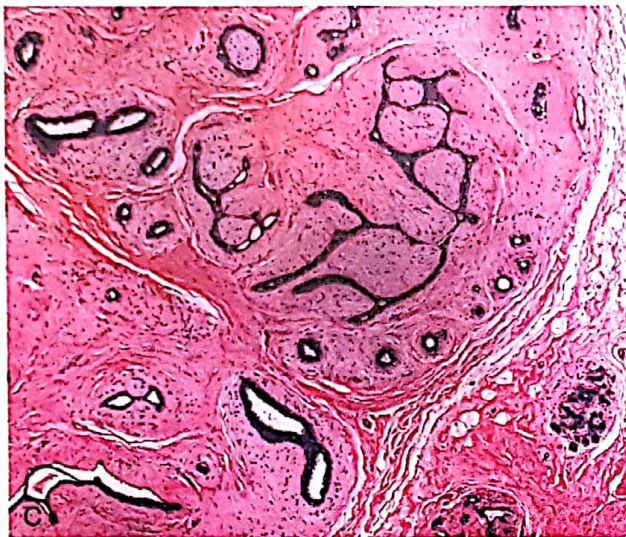
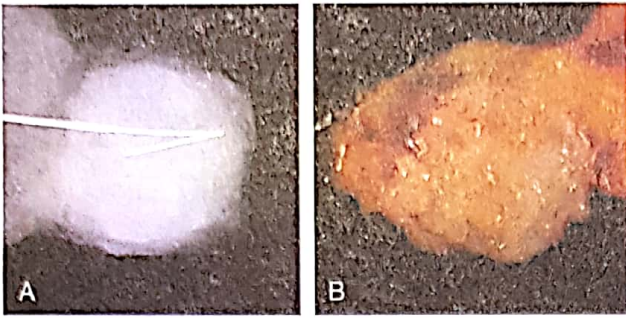
خلاصه

تغییرات فیبروکیستیک

- تغییرات فیبروکیستیک به دو دسته ضایعات غیرتکثیری (کیستی) یا ضایعات تکثیری تقسیم می شوند.
- ضایعات تکثیری شامل تکثیر سلول های پوششی مجاری و لبول ها (با یا بدون آتیپی)، و آدنوز (تکثیر مجاری انتهایی) می باشند که گاهی با فیروز همراه هستند (آدنوز اسکروزان).
- هیپرپلازی آتیپیک (مجاری یا لبولی) باعث افزایش پنج برابری خطر ایجاد کارسینوم می گردد.

فرآیندهای التهابی

فرآیندهای التهابی درگیرکننده پستان شایع نبوده و معمولاً با درد و حساسیت در نواحی گرفتار همراهند. انواع مختلف ماستیت و نکروز چربی ناشی از تروما جزء این گروه هستند که هیچکدام



شکل ۲۷-۱۸. فیبروآدنوم. (A) تصویر رادیوگرافی یک توده با حدود مشخص را نشان می‌دهد. (B) در نمای ظاهری نمونه، یک توده با قوام لاستیکی و با حدود مشخص که به وضوح از بافت چربی اطراف جدا شده است دیده می‌شود. (C) در این تصویر میکروسکوپی تکثیر استرومای داخل لوبولی مشاهده می‌شود که غدد به دام افتاده را تحت فشار قرار داده و حاشیه‌ای فشارنده^(۱) ایجاد کرده است که به وضوح از بافت طبیعی اطراف قابل افتراق است.

تومور فیلودس

تومورهای فیلودس نیز همانند فیبروآدنومها دوفازی هستند و از سلولهای استرومایی نئوپلاستیک و غدد مفروش با سلولهای پوششی تشکیل شده‌اند. با این وجود عناصر استرومایی این تومورها پرسلول‌تر و فراوان‌تر بوده و اغلب برجستگی‌های برگ مانندی را ایجاد می‌کنند که با سلولهای پوششی مفروش شده‌اند (فیلودس معادل یونانی "برگ مانند" است). این تومورها شیوع بسیار کمتری نسبت به فیبروآدنومها دارند. آنها به طور اولیه^(۲) ایجاد می‌شوند و از فیبروآدنومهای موجود منشأ

می‌شود و در نهایت توسط بافت جوشگاه یا کیستی حاوی بقایای نکروتیک جایگزین می‌گردد. دیواره کیست یا بافت جوشگاه ممکن است آهکی شوند.

تومورهای پستان

تومورها مهمترین ضایعات پستان زنان را تشکیل می‌دهند. اگرچه منشأ این تومورها می‌تواند از ساختمانهای پوششی یا بافت همبندی باشد، این ساختارهای پوششی هستند که منجر به نئوپلاسمهای شایع پستان می‌شوند.

فیبروآدنوم

فیبروآدنوم شایع‌ترین نئوپلاسم خوش‌خیم پستان خانمها است. فیبروآدنوم یک تومور دوفازی است که از استرومای فیبروبلاستی و غدد مفروش با سلولهای پوششی تشکیل شده است. با این وجود تنها سلولهای استرومایی کلونال بوده و واقعاً نئوپلاستیک هستند. فیبروآدنومها به طور معمول در خانمهای جوان دیده می‌شوند و اوج بروز آنها در دهه سوم زندگی می‌باشد. آنها معمولاً به صورت توده‌های منفرد، مجزا و متحرک تظاهر می‌کنند. بنظر می‌آید افزایش مطلق یا نسبی استروژن در پیدایش آنها نقش دارد. به علاوه فیبروآدنومها ممکن است در انتهای چرخه قاعدگی و در طی حاملگی بزرگ شوند. آنها ممکن است پس از یائسگی پسرقت کرده و آهکی گردند.

ریخت‌شناسی

فیبروآدنومها توده‌هایی مجزا با قطر بین یک تا ده سانتی‌متر و با قوام سفت ایجاد می‌کنند (شکل ۲۷-۱۸). سطح مقطع آنها رنگ یکنواخت خرمایی متمایل به سفید داشته و توسط نقاط نرم زرد - صورتی که نشانگر نواحی غددی است به صورت منقوط در آمده است. در بررسی بافت‌شناسی، یک استرومای فیبروبلاستیک شل مشاهده می‌شود که حاوی فضاهای شبه مجرایی مفروش با سلولهای پوششی در ابعاد و اشکال مختلف می‌باشد. همانند بافت پستان طبیعی، این فضاهای غددی با سلولهای مجرایی و میوای تلیال پوشیده شده و غشاء پایه مشخص و دست‌نخورده‌ای دارند.

1- pushing

2- de novo

مورد در هر ۸ زن در ایالات متحده است. در طی ۳ دهه گذشته میزان مرگ و میر در بین مبتلایان به سرطان پستان از ۳۰٪ به ۲۰٪ تقلیل یافته است که عمدتاً ناشی از پیشرفت در غربالگری و درمان می باشد.

اپیدمیولوژی و عوامل خطر

تعداد زیادی از عوامل خطر ابتلا به سرطان پستان مشخص شده اند. جدول ۵-۱۸ آنها را به گروه های کاملاً اثبات شده و کمتر اثبات شده تقسیم کرده و هرگاه امکان داشته خطر نسبی هر یک را مشخص نموده است. بعضی از عوامل خطر مهم تر به طور خلاصه در ادامه مورد بحث قرار می گیرند.

سن. خطر ابتلا در طول زندگی، به ویژه پس از یائسگی به طور ثابتی افزایش می یابد و در حدود ۸۰ سالگی به اوج خود می رسد. ۷۵٪ زنان مبتلا به سرطان پستان بیش از ۵۰ سال سن دارند و تنها ۵٪ جوانتر از ۴۰ سال می باشند.

تأثیرات جغرافیایی. تفاوت های اعجاب انگیزی در میزان بروز و مرگ و میر ناشی از سرطان پستان در کشورهای مختلف گزارش شده است. خطر ایجاد این بیماری به طور قابل توجهی در آمریکای شمالی و اروپای شمالی بیشتر از آسیا و آفریقا است. برای مثال میزان بروز و مرگ و میر در ایالات متحده پنج برابر بیشتر از ژاپن است. به نظر می رسد این تفاوت به علت عوامل محیطی باشد تا ژنتیکی، زیرا افرادی که از مناطقی با بروز پایین به مناطقی با بروز بالا مهاجرت می کنند تمایل به کسب میزان های کشور مقصد را دارند و بالعکس. به نظر می رسد تغذیه، شکل تولید مثل و عادات شیردهی در این امر دخیلند.

نژاد/قومیت. بیشترین میزان سرطان پستان در زنان سفیدپوست غیرهیسپانیک رخ می دهد. با این وجود، زنان هیسپانیک و آفریقایی - آمریکایی تمایل به ابتلا در سن پایین تر و ایجاد تومورهای مهاجم تری دارند که در مراحل پیشرفته تظاهر می کنند. این تفاوت ها بین اقوام مختلف زمینه مطالعات وسیعی را فراهم کرده است و در حال حاضر به نظر می رسد ناشی از ترکیب تفاوت های ژنتیکی و عوامل اجتماعی نظیر سبک زندگی و دسترسی به مراقبت های بهداشتی باشد.

سایر عوامل خطر. این امر به اثبات رسیده است که استفاده درازمدت از استروژن برون زاد پس از یائسگی به عنوان درمان جایگزینی با هورمون، در پیشگیری از استئوپوروز مفید است. با این وجود براساس مطالعات اخیر، استفاده نسبتاً کوتاه مدت از درمان ترکیبی استروژن و پروژستین با افزایش خطر سرطان پستان، تشخیص سرطان پستان در مراحل پیشرفته تر و بروز بالاتر ماموگرام های غیرطبیعی همراه می باشد. گزارش اولیه سلامت زنان در سال ۲۰۰۲ مبنی بر غلبه مضرات استفاده از

نمی گیرند. در گذشته نام پیچیده سیستم سارکوم فیلودس را داشتند که واژه نادرستی است زیرا این تومورها معمولاً خوش خیم هستند. تغییرات نگران کننده مطرح کننده بدخیمی شامل افزایش سلولاریته استروما، آناپلازی، فعالیت میتوزی بالا، افزایش سریع اندازه و حاشیه های ارتشاحی تومور است. خوشبختانه اکثر تومورهای فیلودس، موضعی باقی مانده و با برداشتن درمان می شوند. ضایعات بدخیم ممکن است عود کنند ولی آنها نیز تمایل دارند که موضعی باقی بمانند. فقط ۱۵٪ تمام موارد کاملاً بدخیم بوده و به نقاط دور دست متاستاز می دهند.

پاپیلوم داخل مجرایی

پاپیلوم داخل مجرایی یک رشد پاپیلری نئوپلاستیک خوش خیم است که اغلب در خانم ها پیش از یائسگی دیده می شود. این ضایعات به طور معمول منفرد بوده و داخل مجاری شیری اصلی یا سینوسها مشاهده می شوند. تظاهرات بالینی آنها عبارتند از:

- ترشحات خونی یا سروزی از نوک پستان
- حضور یک تومور کوچک به قطر چند میلی متر در ناحیه زیر آرثول
- توکشدگی نوک پستان در موارد نادر.

ریخت شناسی

این تومورها معمولاً منفرد هستند، قطری کمتر از یک سانتی متر دارند و از رشدی ظریف و شاخه دار در داخل یک مجرای متسع تشکیل شده اند. در بررسی بافت شناسی، آنها متشکل از پاپیلاهای متعددی هستند که هر کدام دارای محور بافت همبندی بوده و این محور همبندی توسط سلولهای پوششی دو لایه شامل یک لایه بیرونی به سمت لومن بر روی یک لایه میوپی تلیال مفروش شده است. حضور پوشش دو لایه در افتراق پاپیلوم داخل مجرایی از کارسینوم پاپیلری داخل مجرایی که می تواند با نمای بالینی مشابه پاپیلوم خوش خیم تظاهر کند، کمک کننده است.

کارسینوم

در سال ۲۰۱۰ بیش از ۲۰۰,۰۰۰ سرطان مهاجم پستان در زنان ایالات متحده تشخیص داده شد و حدود ۴۰,۰۰۰ نفر در اثر این بیماری جان خود را از دست دادند، که این امر سرطان پستان را دومین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان بعد از سرطان ریه می سازد. خطر ابتلا به سرطان پستان در طول زندگی، یک

پستان حتی در صورت مصرف طولانی مدت و در زنان دارای سابقه خانوادگی سرطان پستان به اثبات نرسیده است.

پرتوتابی یونیزه کننده، به قفسه سینه خطر سرطان پستان را افزایش می دهد. شدت خطر به دوز پرتوتابی، مدت زمان گذشته از هنگام مواجهه و سن بستگی دارد. به نظر می رسد فقط خانمهایی که قبل از سن ۳۰ سالگی در زمان رشد پستان در معرض پرتوتابی قرار گرفته اند دچار بیماری می شوند. برای مثال ۳۰-۲۰٪ خانمهایی که به خاطر بیماری هوچکین در دوره نوجوانی و دهه سوم زندگی در معرض پرتوتابی قرار گرفته اند دچار سرطان پستان می شوند ولی در آنهایی که در مراحل بعدی زندگی تحت درمان قرار گرفته اند، این خطر افزایش نمی یابد. نکته مهم اینکه دوز پایین پرتو در غربالگری ماموگرافی، تأثیر قابل توجهی در بروز سرطان پستان ندارد.

بسیاری از عوامل خطری که کمتر شناخته شده اند مثل چاقی، مصرف الکل و رژیم غذایی غنی از چربی براساس تحلیل مطالعات جمعیتی در ایجاد سرطان پستان نقش دارند. خطر مرتبط با چاقی به احتمال زیاد ناشی از مواجهه پستان با استروژن تولید شده در بافت چربی است.

پاتوژنز

علل سرطان پستان کاملاً شناخته نشده اند. با این وجود سه دسته از عوامل حائز اهمیت می باشند: ۱- تغییرات ژنتیکی، ۲- تأثیرات هورمونی، و ۳- متغیرهای محیطی.

تغییرات ژنتیکی. مثل همه سرطانها جهش در پیش انکوژنها و ژنهای سرکوب کننده تومور در سلولهای پوششی پستان زمینه ساز سرطان زایی هستند. یکی از شناخته شده ترین آنها بیان بیش از حد پیش انکوژن **HER2/NEU** است که در نزدیک به ۳۰٪ از سرطانهای مهاجم پستان تقویت می شود. این ژن جزء خانواده گیرنده عامل رشد اپیدرمی بوده و بیان بیش از حد آن با پیش آگهی بد همراه است. تقویت ژنهای **MYC** و **RAS** نیز در بعضی از سرطانهای پستان در انسان گزارش شده است. همچنین جهش در ژنهای شناخته شده سرکوب کننده تومور **RB** و **TP53** ممکن است دیده شود. تعداد زیادی از ژن ها از قبیل ژن گیرنده استروژن ممکن است از طریق هیپرمتیلایسیون ناحیه پیش برنده، غیرفعال شوند. بدون شک، فرایند تغییر شکل شامل تغییرات ژنتیکی اکتسابی متعددی است که به صورت مختلف با هم ترکیب شده و بنابراین زیرگروه های متفاوتی از سرطان های پستان را ایجاد می کنند. براساس طرح بیان ژن می توان سرطان پستان

جدول ۵-۱۸. عوامل خطر سرطان پستان

عامل	خطر نسبی
عوامل کاملاً اثبات شده	
عوامل جغرافیایی	در نواحی مختلف متفاوت است
سن	بعد از سی سالگی افزایش می یابد
تاریخچه فامیلی	
خویشاوندان درجه اول مبتلا به سرطان	۱/۲-۳/۰
قبل از یائسگی	۳/۱
قبل از یائسگی و دوطرفه	۸/۵-۹/۰
بعد از یائسگی	۱/۵
بعد از یائسگی و دو طرفه	۴/۰-۵/۴
تاریخچه قاعدگی	
شروع قاعدگی قبل از دوازده سالگی	۱/۳
سن یائسگی بعد از ۵۵ سالگی	۱/۵-۲/۰
حاملگی	
اولین تولد نوزاد زنده بعد از سن ۲۵-۲۹	۱/۵
سالگی	
اولین تولد نوزاد زنده بعد از سن ۳۰	۱/۹
سالگی	
اولین تولد نوزاد زنده پس از ۳۵ سالگی	۲/۰-۳/۰
نداشتن فرزند	۳/۰
بیماری خوش خیم پستان	
بیماری تکثیری بدون آتپی	۱/۶
بیماری تکثیری با هیپرپلازی آتپیک	> ۲/۰
کارسینوم لوبولی در جا	۶/۹-۱۲/۰
سایر عوامل احتمالی	
استروژن خارجی	
قرص های ضد حاملگی خوراکی	
چاقی	
رژیم پرچربی	
مصرف الکل	
کشیدن سیگار	

ترکیب استروژن و پروژستین بر منافع آن، منجر به کاهش قابل توجه استفاده از استروژن و پروژستین و ارزیابی مجدد درمان هورمونی در حوالی یائسگی گردید.

تأثیر قرص های ضد حاملگی خوراکی بر خطر سرطان

کمتری دارند عبارتند از: سندرم لی - فرامنی (ناشی از جهش‌های رده زایا در TP53) (فصل ۵)، سندرم کودن (Cowden) (ناشی از جهش‌های رده زایا در PTEN - که قبلاً در مبحث کارسینوم اندومتر ذکر شد) (فصل ۱۴) را نیز ببینید) و حاملین ژن آتاکسی - تالانکزازی (فصل ۵).

تأثیرات هورمونی. میزان بالای استروژن درون‌زاد یا به طور صحیح‌تر، عدم توازن هورمونی، به وضوح نقش عمده‌ای را بازی می‌کند. تعداد زیادی از عوامل خطر که قبلاً ذکر شد (طولانی‌بودن دوره زندگی باروری، عدم‌زایمان، سن بالا در زمان تولد اولین فرزند) سبب افزایش مواجهه با استروژن بدون مقابلهٔ پروژسترون می‌شود (جدول ۵-۱۸). تومورهای عملکردی تخمدان که استروژن ترشح می‌کنند با ایجاد سرطان پستان در خانم‌های یائسه همراه می‌باشند. استروژن تولید عوامل رشدی نظیر عامل رشد تغییرشکل دهندهٔ α عامل رشد منشأ گرفته از پلاکت، عامل رشد فیبروبلاستی و سایر موارد را تحریک می‌کند که اینها با سازوکارهای پاراکرین و اتوکرین تشکیل تومور را پیش می‌برند.

متغیرهای محیطی. بروز متغیر سرطان پستان در گروه‌های مشابه از نظر ژنتیکی و دارای تفاوت‌های جغرافیایی در شیوع، مطرح‌کننده اثرات محیطی است.

ریخت‌شناسی

شایع‌ترین محل ایجاد تومور در پستان ربع فوقانی خارجی (۵۰٪) و پس از آن قسمت مرکزی پستان (۲۰٪) می‌باشد. حدود ۴٪ بیماران دارای تومورهای اولیه دو طرفه یا ضایعات متوالی در یک پستان هستند.

سرطانهای پستان براساس اینکه از غشاء پایه محدودکننده گذشته‌اند یا خیر، تقسیم‌بندی می‌شوند: آنهایی که در داخل محدوده غشاء پایه باقی می‌مانند کارسینوم‌های درجا نامیده شده و آنهایی که به ورای غشاء پایه گسترش می‌یابند کارسینوم‌های تهاجمی یا ارتشاحی نام می‌گیرند. در این تقسیم‌بندی انواع اصلی کارسینوم‌های پستان عبارتند از: A. غیرتهاجمی

۱- کارسینوم مجرایی درجا (DCIS)

۲- کارسینوم لوبولی درجا (LCIS)

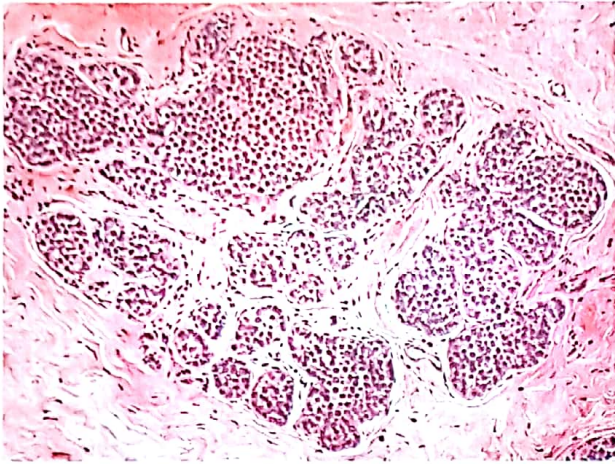
B. تهاجمی (ارتشاحی)

۱- کارسینوم تهاجمی مجرای (بدون ویژگی خاص)، که

را به ۴ زیرگروه مولکولی تقسیم کرد: ۱) لومینال A (دارای گیرندهٔ استروژن، فاقد HER2/NEU)، ۲) لومینال B (دارای گیرندهٔ استروژن، افزایش بیان HER2/NEU)، ۳) دارای HER2/NEU (افزایش بیان HER2/NEU، فاقد گیرندهٔ استروژن)، ۴) شبه قاعده‌ای (فاقد گیرندهٔ استروژن و HER2/NEU). هر کدام از این زیرگروه‌ها پیش‌آگهی و گاه درمان متفاوتی دارند.

تقریباً ۱۰٪ سرطان‌های پستان با جهش‌های ارثی خاص مرتبط هستند. خانم‌های حامل یک ژن مستعدکننده برای سرطان پستان، احتمال بیشتری دارد که به سرطان دوطرفه و سایر اشکال خانوادگی سرطان (مثل سرطان تخمدان) مبتلا شوند، تاریخچه خانوادگی مثبتی داشته باشند (یعنی چند خویشاوند درجه اول آنها قبل از یائسگی مبتلا شده باشند)، خود قبل از یائسگی دچار سرطان پستان شوند و به گروه‌های نژادی خاص (مثلاً نژاد یهودی اشکنازی) تعلق داشته باشند. حدود یک سوم زنان مبتلا به سرطان پستان ارثی جهش‌هایی در BRCA1 (روی جایگاه کروموزومی 17q21.3) یا BRCA2 (روی باند کروموزومی 13q12-13) دارند. این ژن‌ها پروتئین‌های بزرگ و پیچیده‌ای را کد می‌کنند که شباهت چندانی به یکدیگر یا به سایر پروتئین‌ها نشان نمی‌دهند. گرچه اساس مولکولی این ارتباط قوی BRCA1 و BRCA2 با خطر سرطان پستان چندان مشخص نیست، ولی به نظر می‌رسد هر دو آنها در یک مسیر مشترک ترمیم DNA فعالیت می‌کنند (فصل ۵).

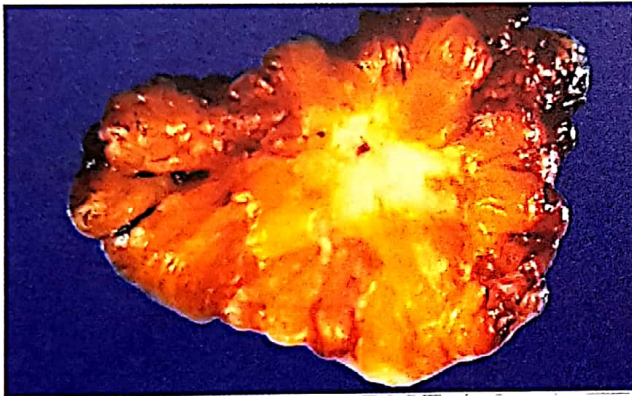
از نظر ژنتیکی، BRCA1 و BRCA2 ژن‌های سرکوبگر تومور کلاسیکی هستند که تنها وقتی هر دو آلل هر یک از آنها غیرفعال یا دچار نقص شود، باعث بروز سرطان می‌شوند. ضایعه ژنتیکی اول، در اثر جهش رده زایا ایجاد شده و دومی به دنبال یک جهش سوماتیک رخ می‌دهد. آزمایش ژنتیکی در دسترس است، ولی به دلیل حضور صدها آلل جهش یافته مختلف که تنها برخی از آنها مستعدکننده سرطان هستند، استفاده از این آزمایشات با مشکل مواجه می‌باشد. میزان نفوذ^(۱)، سن بروز سرطان و استعداد به سایر انواع سرطان، در میان جهش‌های خاص متفاوت است. با این وجود اکثر حاملین تا سن ۷۰ سالگی دچار سرطان پستان می‌شوند، حال آنکه تنها ۷٪ خانم‌های فاقد جهش مبتلا می‌گردند. نقش این ژن‌ها در سرطان پستان تک‌گیر غیرارثی کمتر شناخته شده است، زیرا جهش‌های درگیرکننده BRCA1 و BRCA2 در تومورهای تک‌گیر ناشی‌اند. بیماری‌های ژنتیکی همراه با سرطان پستان که شیوع



شکل ۱۸-۲۹. کارسینوم لوبولی درجا. یک جمعیت یک شکل از سلول‌های کوچک گرد و با اتصال سست، آسینی‌های یک لوبول را پر و متسع کرده است. ساختار لوبولی زمینه‌ای همچنان دست‌نخورده است.



شکل ۱۸-۲۸. کارسینوم مجرای درجا (DCIS) از نوع کومدو. چندین مجرای مجاور توسط تومور پر شده‌اند و دارای نواحی مرکزی بزرگ نکروزه حاوی بقایای آهکی شده می‌باشند. این نوع DCIS اغلب به صورت کانون‌های آهکی در رادیولوژی شناسایی می‌شوند.



شکل ۱۸-۳۰. کارسینوم مجرای مهاجم در این نمونه بیوپسی پستان قابل مشاهده است. ضایعه سخت و فیبروتیک به بافت پستانی اطراف ارتشاح یافته و کشیدگی ایجاد کرده است.

می‌شود (شکل ۱۸-۲۸). این نوع سرطان به خاطر بافت نکروتیک شبیه خمیر دندان که با مختصر فشاری به هنگام قطع مجاری خارج می‌شود به این نام نامگذاری شده است. کانون‌های آهکی اغلب در DCIS دیده می‌شوند که ناشی از بقایای نکروتیک آهکی شده یا مواد ترش‌حی آهکی شده، می‌باشند. میزان سرطان‌های پستان که در مرحله DCIS تشخیص داده می‌شوند در جمعیت‌هایی که غربالگری نشده‌اند تنها ۵٪ است ولی در جمعیت‌های تحت غربالگری به ۴۰٪ می‌رسد که این امر عمدتاً ناشی از توانایی ماموگرافی در تشخیص کانون‌های آهکی می‌باشد. DCIS بندرت به صورت یک توده قابل لمس یا قابل مشاهده توسط رادیولوژی تظاهر می‌کند. پیش‌آگهی DCIS بسیار عالی

شایع‌ترین زیرگروه کارسینوم تهاجمی است.

۲- کارسینوم تهاجمی لوبولی

۳- کارسینوم مدولاری

۴- کارسینوم کولویئید (کارسینوم موسینی)

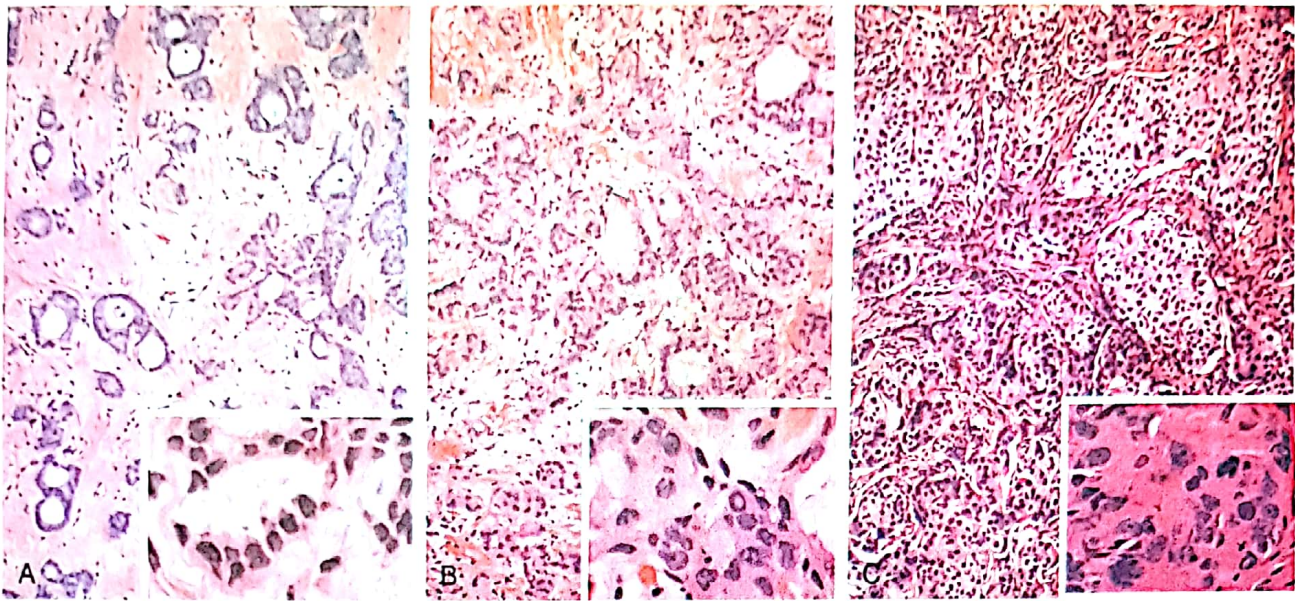
۵- کارسینوم توبولی

۶- سایر انواع

کارسینوم غیر مهاجم (درجا)

دو نوع کارسینوم غیرمهاجم پستان موجود است: DCIS و LCIS. مطالعات ریخت‌شناسی نشان داده است که هر دو نوع معمولاً از سلول‌های درون واحد مجرای انتهایی - لوبولی منشأ می‌گیرند. DCIS تمایل به پرکردن و تغییر شکل دادن فضاهای شبه مجرای دارد. در مقابل، LCIS معمولاً باعث بزرگ‌شدن آسینی لوبول‌ها شده ولی آنها را تغییر نمی‌دهد. هر دو مورد فوق توسط غشای پایه محدود می‌شوند و به استروما و کانال‌های رگی و لنفاوی تهاجم نمی‌کنند.

DCIS دارای اشکال مختلف بافت‌شناسی می‌باشد. طرح‌های ساختمانی اغلب مخلوط بوده و شامل انواع توپر، کومدو، غربالی، پاپیلری، میکروپاپیلری و مسطح ("clinging") می‌باشد. نکروز در هر کدام از موارد ذکر شده ممکن است دیده شود. نمای هسته‌ای معمولاً در یک مورد مشخص یک شکل بوده و از حالت آرام و یکنواخت (درجه هسته‌ای پایین) تا پلئومورف (درجه هسته‌ای بالا) متغیر است. زیر گروه کومدو مجزا بوده و با سلول‌هایی حاوی هسته‌های درجه بالا همراه با نکروز مرکزی وسیع مشخص



شکل ۳۱-۱۸. کارسینوم مهاجم پستان از نوع بدون ویژگی خاص: (تصاویر داخل کادر هر تومور را با بزرگنمایی بیشتر نشان می‌دهند). (A) کارسینوم خوب تمایز یافته متشکل از غدد توبولی و غربالی شکل حاوی سلول‌هایی با هسته‌های کوچک یک شکل که اطراف آن یک پاسخ دسموپلاستیک مشاهده می‌شود. (B) کارسینوم با تمایز متوسط. تشکیل توبول به میزان کمتر و آشیانه‌های سلولی توپر دارای هسته‌های پلئومورفیک را نشان می‌دهد. (C) کارسینوم با تمایز اندک به صورت صفحاتی نامنظم از سلول‌های پلئومورفیک ارتشاح یافته است و حاوی اشکال میتوزی فراوان و نواحی نکروز توموری می‌باشد.

هسته‌های گرد و یکنواخت هستند و به صورت دسته‌هایی با چسبندگی سست درون لوبولها دیده می‌شوند (شکل ۱۸-۲۹). واکولهای موسینی داخلی سلولی (که گاه سلولهای حلقه انگشتری را تشکیل می‌دهند) شایع هستند. LCIS تقریباً همیشه یک یافته اتفاقی است زیرا برخلاف DCIS ندرتاً با کانون‌های آهکی همراه می‌باشد. بنابراین بروز LCIS در جمعیت غربالگری شده توسط ماموگرافی ثابت باقی مانده است. تقریباً یک سوم خانمهای دچار LCIS نهایتاً سرطان مهاجم پیدا می‌کنند. برخلاف DCIS، سرطان مهاجم در هر کدام از پستانها ممکن است ایجاد شود. اکثر این سرطانها از نوع لوبولی هستند. با این وجود کارسینومهای مجرایی مهاجم نیز ممکن است از LCIS منشأ بگیرند. بنابراین LCIS هم نشانگر افزایش خطر ابتلا به سرطان در هر دو پستان است و هم پیش‌ساز مستقیم بعضی از سرطانها می‌باشد. درمان رایج شامل پیشگیری شیمیایی با تاموکسیفن همراه با پیگیری نزدیک بالینی و رادیولوژیک و یا با شیوع کمتر، ماستکتومی دوطرفه پروفیلاکتیک می‌باشد.

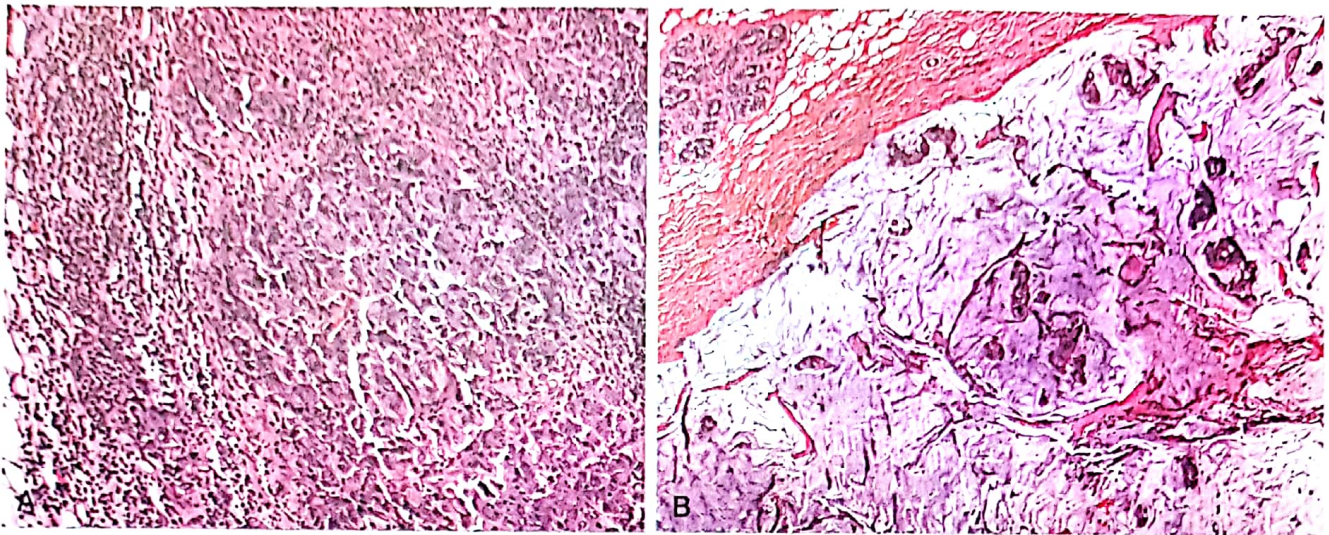
کارسینوم تهاجمی (ارتشاحی)

ابتدا طرح‌های بافت‌شناسی مشخص زیرگروه‌های انواع مختلف سرطانهای تهاجمی و سپس خصوصیات ظاهری

است به طوری که میزان بقای طولانی‌مدت بعد از ماستکتومی ساده ۹۷٪ می‌باشد. در بعضی از بیماران متاستازهای دور دست بدون عود موضعی رخ می‌دهند. این بیماران معمولاً دارای DCIS وسیع با درجه هسته‌ای بالا بوده و احتمالاً نواحی کوچک و کشف نشده‌ای از تهاجم داشته‌اند. حداقل یک سوم خانمهای دارای نواحی کوچکی از DCIS درجه پایین درمان نشده در نهایت سرطان تهاجمی پیدا می‌کنند. وقتی سرطان تهاجمی در این افراد ایجاد شود معمولاً در همان پستان و در همان ربعی که DCIS وجود داشته رخ می‌دهد. استراتژی رایج درمانی کوشش می‌کند تا DCIS را توسط جراحی و پرتو درمانی از بین ببرد. درمان توسط داروهای ضد استروژنی مثل تاموکسیفن و آروماتاز نیز ممکن است خطر عود را کاهش دهد.

بیماری پازه نوک پستان در اثر گسترش DCIS تا مجاری شیری و پوست مجاور نوک پستان ایجاد می‌شود و منجر به تشکیل یک اگزودای دلمه بسته یکطرفه در سطح نوک پستان و پوست آرنول می‌گردد. تقریباً در تمام موارد یک سرطان زمینه‌ای وجود دارد و در حدود ۵۰٪ موارد، این کارسینوم تهاجمی می‌باشد. پیش‌آگهی به کارسینوم زمینه‌ای وابسته است و با حضور بیماری پازه تحت تاثیر قرار نمی‌گیرد.

LCIS نمایی یک دست دارد. سلولها، یک شکل و دارای



شکل ۳۲-۱۸. انواع اختصاصی کارسینوم پستان. (A) کارسینوم مدولاری. سلول‌های توموری شدیداً پلئومورف به صورت صفحاتی متصل بهم رشد می‌کنند و با یک ارتشاح واکنشی برجسته از لنفوسیت‌ها و پلاسماسل‌ها همراه می‌باشد. (B) کارسینوم موسینی (کولوئید). سلول‌های توموری به صورت دستجات کوچکی درون دریاچه‌های بزرگی از موسین قرار دارند. به حدود کاملاً مشخص تومور که نمای توده‌های خوش خیم را تقلید می‌کند، توجه کنید.

کادهرین (یک پروتئین سطحی که در چسبندگی طبیعی سلول‌های پوششی پستان نقش دارد) را از بین می‌برد. اگرچه اغلب به صورت تومورهای قابل لمس یا دانسیته در ماموگرافی دیده می‌شوند، تعداد قابل ملاحظه‌ای ممکن است دارای طرح منتشر و تهاجمی بوده و هیچ واکنش دسموپلاستیکی نشان ندهند و از نظر بالینی مخفی باشند. کارسینوم لوبولی در میان سرطان‌های پستان، یک نمای متاستاز منحصر به فرد دارند. آنها به طور شایع‌تر به مایع مغزی نخاعی، سطوح سروزی، دستگاه گوارش، تخمدان، رحم و مغز استخوان متاستاز می‌دهند. کارسینوم‌های لوبولی هم‌چنین با شیوع بیشتری چند مرکزی و دو طرفه می‌باشند (در ۱۰ تا ۲۰٪ موارد). تقریباً تمام این کارسینوم‌ها دارای گیرنده هورمونی هستند ولی بروز بیش از حد HER2/NEU نادر است. این تومورها کمتر از ۲۰٪ تمام سرطان‌های پستان را شامل می‌شوند.

کارسینوم التهابی، با تظاهر بالینی یک پستان متورم، اریتماتو و بزرگ و معمولاً بدون یک توده قابل لمس مشخص می‌شود. سرطان زمینه‌ای عموماً از نوع کم تمایز یافته بوده و به صورت منتشر ارتشاح پیدا کرده است. به طور مشخص کارسینوم، فضاها را با لنفای پوست را درگیر می‌کند. انسداد این مجاری لنفاوی سبب ادم شده و نمای بالینی خاص "التهابی" را ایجاد می‌نماید. التهاب واقعی ناچیز

مشترک آنها بحث می‌شود.

واژه کارسینوم تهاجمی مجرای، برای تمام سرطان‌هایی به کار می‌رود که نمی‌توان آنها را در گروه‌های اختصاصی که در زیر بحث می‌شوند گنجانند. اکثریت (۷۰ تا ۸۰٪) سرطان‌ها جزء این گروه می‌باشند. این نوع سرطان معمولاً با DCIS و ندرتاً با LCIS همراه است. اغلب سرطان‌های مجرای تولید واکنش دسموپلاستیک کرده که جایگزین بافت چربی طبیعی پستان می‌شود (باعث ایجاد کدورت در ماموگرافی می‌گردد) و یک توده قابل لمس و سخت ایجاد می‌کند (شکل ۳۰-۱۸). نمای میکروسکوپی کاملاً متنوع بوده و از تومورهایی با ساختمان‌های توبولی کاملاً شکل یافته و هسته‌هایی با درجه پایین تا تومورهایی متشکل از صفحات سلول‌های آناپلاستیک متغیر می‌باشد (شکل ۳۱-۱۸). حدود تومور معمولاً نامنظم است. تهاجم به فضاها و رگی و لنفاوی ممکن است دیده شود. حدود دو سوم موارد دارای گیرنده‌های استروژنی یا پروژسترونی بوده و حدود یک سوم HER2/NEU را بیش از حد بیان می‌کنند.

کارسینوم مهاجم لوبولی از سلول‌هایی تشکیل شده که از نظر ریخت‌شناسی شبیه سلول‌های LCIS هستند. دو سوم موارد همراه با LCIS مجاور می‌باشند. سلول‌ها به صورت انفرادی بداخل استروما نفوذ یافته و اغلب به صورت زنجیره یا طناب‌هایی "تک‌لایه"^(۱) دیده می‌شوند. چنین طرح رشدی با حضور جهشی مرتبط است که عملکرد E -

قفسه‌سینه و پوست پوشاننده آن بچسبند و ثابت شوند که باعث فرورفتگی و توکشدگی پوست یا نوک پستان می‌شود. آخرین مورد علامت مهمی است چون ممکن است اولین علامت دال بر وجود بدخیمی باشد. درگیری مسیرهای لنفاوی ممکن است باعث لنفادم موضعی شود. در این موارد پوست اطراف فولیکولهای درشت مو ضخیم می‌شود و تغییراتی تحت عنوان پودورانژ ("پوست پرتالی") ایجاد می‌کند.

سیر بالینی

سرطان پستان اغلب توسط بیمار یا پزشک وی به صورت یک توده فریبنده متمایز، منفرد، بدون درد و متحرک کشف می‌شود. در زمان تشخیص بالینی، کارسینومها معمولاً ۳-۲ سانتی‌متر بوده و در حدود ۵۰٪ از بیماران درگیری غدد لنفاوی موضعی (اغلب زیر بغل)، وجود دارد. با غربالگری از طریق ماموگرافی، سرطانها به طور شایعی حتی قبل از اینکه قابل لمس باشند تشخیص داده می‌شوند. میانگین اندازه کارسینومهای مهاجمی که با غربالگری مشخص می‌شوند حدود یک سانتی‌متر بوده و فقط ۱۵٪ آنها متاستاز به غدد لنفاوی دارند. علاوه بر این در طی غربالگری DCIS قبل از ایجاد سرطان مهاجم تشخیص داده می‌شود. با افزایش سن در خانمها بافت فیروز پستان توسط چربی جایگزین شده و حساسیت غربالگری به علت افزایش رادیولوژیستی بافت پستان و افزایش بروز سرطان بیشتر می‌شود. اختلاف نظر رایج در رابطه با بهترین زمان برای شروع غربالگری توسط ماموگرافی از آنجا ناشی می‌شود که باید منافع تشخیصی زودرس سرطان در برخی خانمها در مقابل خطر مواجهه با پرتوتابی و موربیدیتی و هزینه‌های مربوط به بررسی‌های بالینی ضایعات خوش‌خیم پستان (مثبت کاذب) سنجیده شود. تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) به عنوان یک ابزار کمکی در کنار غربالگری با ماموگرافی در بیماران جوان پرخطر با پستانهای متراکم که تصویربرداری به روش ماموگرافی در آنها دشوار است در حال بررسی می‌باشد.

سرطان پستان از طریق مجاری لنفاوی و خونی گسترش می‌یابد. ضایعات ربع خارجی و بخش مرکزی پستان به طور معمول ابتدا به گره‌های لنفاوی زیربغل گسترش پیدا می‌کنند. ضایعات ربع‌های داخلی اغلب ابتدا به گره‌های لنفاوی موجود در طول شریان‌های پستانی داخلی منتشر می‌شوند. در نهایت انتشار دوردست رخ داده و در واقع هر عضو یا بافتی در بدن ممکن است گرفتار شود. مکان‌های شایع‌تر عبارتند از ریه‌ها، اسکلت، کبد، آدرنال‌ها و (با شیوع کمتر) مغز، ولی هیچ

بوده یا وجود ندارد. بسیاری از این تومورها به نواحی دوردست متاستاز می‌دهند. بقای کلی ۵ ساله زیر ۵۰٪ است و قاعدتاً در افرادی که به هنگام تشخیص دچار بیماری متاستاتیک هستند، این میزان حتی کمتر می‌باشد.

کارسینوم مدولاری. یک زیرگروه نادر از سرطان پستان است که کمتر از ۱٪ موارد را در بر می‌گیرد. این سرطانها از صفحاتی از سلولهای آناپلاستیک بزرگ تشکیل شده‌اند و حواشی مشخص و "فشارنده" دارند (شکل ۳۲A-۱۸). از نظر بالینی با فیبروآدنوم اشتباه می‌شوند. همواره یک ارتشاح شدید لنفوپلاسماسیتی در این تومور دیده می‌شود. DCIS یا وجود ندارد و یا به مقدار اندک مشاهده می‌شود. کارسینوم مدولاری با شیوع افزایش یافته، در زنان دارای جهش‌های BRCA1 دیده می‌شود، اگرچه اغلب زنان مبتلا به کارسینوم مدولاری حامل این ژن نیستند. این کارسینومها فاقد گیرنده‌های استروژن و پروژسترون بوده و HER2/NEU را بیش از حد بیان نمی‌کنند (ترکیبی که منفی سه گانه نامیده می‌شود).

کارسینوم کولوئید (موسینی) نیز یک زیرگروه نادر است. سلولهای توموری مقدار زیادی موسین خارج سلولی ترشح کرده که بداخل استرومای اطراف راه خود را باز می‌کند (شکل ۳۲B-۱۸). مشابه کارسینوم مدولاری آنها اغلب به صورت یک توده با حدود مشخص ظاهر کرده و ممکن است با فیبروآدنوم اشتباه شوند. از نظر ظاهری این تومورها معمولاً نرم و ژلاتینی هستند. غالباً دارای گیرنده‌های هورمونی بوده ولی بروز بیش از حد HER2/NEU را نشان نمی‌دهند.

کارسینومهای توبولی بندرت به صورت توده قابل لمس ظاهر می‌کنند ولی ۱۰٪ کارسینومهای مهاجم کوچکتر از یک سانتی‌متر که در غربالگری با ماموگرافی یافت می‌شوند را تشکیل می‌دهند. آنها معمولاً به صورت دانسیته‌های نامنظم در ماموگرافی دیده می‌شوند. در بررسی میکروسکوپی این کارسینومها از توبولهای خوب شکل گرفته دارای هسته‌های درجه پایین تشکیل شده‌اند. متاستاز غدد لنفاوی نادر بوده و پیش‌آگهی عالی است. تمام کارسینومهای توبولی دارای گیرنده هورمونی بوده و بیان بیش از حد HER2/NEU را نشان نمی‌دهند.

خصوصیات مشترک کارسینومهای مهاجم

در تمام انواع سرطانهای پستان پیشرفت موضعی بیماری باعث یافته‌های بالینی مشابهی می‌شود. سرطان‌های مهاجم تمایل دارند به ماهیچه‌های پکتورال یا فاشیای عمقی دیواره

خاص» (کارسینوم های مجرانی) هستند. یک استثناء عمده، کارسینوم التهابی است که پیش آگهی ضعیفی دارد. حضور یا فقدان گیرنده های استروژن یا پروژسترون، وجود گیرنده های هورمونی پیش آگهی را اندکی بهتر می کند. با این حال دلیل عملی تعیین وجود آنها، پیش بینی پاسخ به درمان می باشد. بالاترین میزان پاسخدهی (حدود ۸۰٪) به داروهای ضد استروژنی (برداشتن تخمدان یا تاموکسیفن) در بیمارانی دیده می شود که دارای هر دو گیرنده استروژن و پروژسترون هستند. پاسخ کمتر (۴۵-۲۵٪) در افرادی دیده می شود که فقط گیرنده استروژن را دارا می باشند. اگر هر دو گیرنده وجود نداشته باشند تعداد اندکی از بیماران (کمتر از ۱۰٪) به درمان جواب می دهند.

• بیان بیش از حد *HER2/NEU*، تظاهر بیش از حد این پروتئین متصل به غشا تقریباً همیشه به علت تقویت ژنی صورت گرفته و توسط ایمونوهیستوشیمی (که میزان پروتئین را می سنجد) یا هیبریدیزاسیون فلئورسنت در جا (که تعداد کپی ژنها را مشخص می کند) تشخیص داده می شود. این بروز بیش از حد با پیش آگهی بدتری همراه می باشد. با این وجود، اهمیت بالینی ارزیابی *HER2/NEU* در پیش بینی میزان پاسخدهی به تراستوزوماب^(۲) (هرسپتین)^(۳) - یک آنتی بادی مونوکلونال که به *HER2/NEU* متصل شده و عملکرد آن را مهار می کند - نهفته است. این، یکی از شناخته شده ترین مثال های یک درمان مؤثر جهت گیری شده علیه یک ضایعه مولکولی مختص تومور می باشد.

اینکه چرا بعضی سرطان ها به دنبال درمان جراحی عود می کنند ولی سایرین عود نمی کنند، به صورت یک راز باقی مانده است. همان طور که قبلاً ذکر شد تعیین پروفایل بیان ژن های سرطان پستان روی ریزآرایه ها (تراشه های ژنی) (فصل ۵)، گروه های مولکولی متعددی را برای سرطان پستان مشخص کرده است و باعث به وجود آمدن تست های تجاری شده است که ممکن است در پیش بینی پاسخ تومور یک بیمار خاص به شیمی درمانی مؤثر باشند. در حال حاضر درباره ارزش پیش گویی کننده چنین تست هایی اطلاعات کافی موجود نیست.

قسمتی در امان نیست. متاستازها ممکن است سال ها پس از کنترل ظاهری ضایعه اولیه توسط درمان، حتی گاهی پس از ۱۵ سال، از نظر بالینی مورد توجه قرار گیرند. با این وجود، گذر هر سال بدون عود بیماری، احتمال بهبودی را افزایش می دهد.

پیش آگهی سرطان پستان تحت تأثیر متغیرهای زیر است. سه مورد اول اجزاء سیستم مرحله بندی TNM (تومور - گره - لنفاوی - متاستاز) می باشند:

- تهاجم و اندازه تومور. کارسینوم های درجا پیش آگهی عالی دارند. (میزان بقای ۵ ساله بیش از ۹۰٪). همچنین پیش آگهی کارسینوم های مهاجم کوچکتر از ۲ cm نیز بسیار خوب است (میزان بقای ۵ ساله ۸۷٪).
- وسعت درگیری گره های لنفاوی. میزان بقای ۵ ساله در صورت عدم درگیری گره های زیر بغل نزدیک به ۸۰٪ است. میزان بقا با تعداد گره های لنفاوی درگیر رابطه معکوس دارد و در صورت درگیری ۱۶ گره یا بیشتر، این میزان کمتر از ۵۰٪ خواهد بود. بیوپسی غده لنفاوی نگهبان^(۱) در حال حاضر اساس مرحله بندی ناحیه زیر بغل را تشکیل می دهد. این اقدام اولین گره (های) لنفاوی درناژکننده پارانشیم پستان را با استفاده از رنگ یا یک ردیاب رادیواکتیو (یا گاهی هر دو) شناسایی می کند. گره های لنفاوی نگهبان پس از شناسایی برداشته شده و از نظر میکروسکوپی بررسی می شوند. یک گره لنفاوی نگهبان فاقد کارسینوم (یک "گره منفی") فقدان کارسینوم متاستاتیک در سایر گره های لنفاوی را به میزان بالایی پیش بینی می کند. از سوی دیگر وجود یک "گره مثبت" اندیکاسیونی برای بازکردن کامل آگزینا جهت مرحله بندی بیماری می باشد.

• متاستاز دوردست. در صورتی که بیماری از طریق خون منتشر شود، به ندرت قابل درمان است، البته شیمی درمانی می تواند بقای بیمار را طولانی نماید (بقای ۵ ساله حدود ۱۵٪ است).

• درجه بافت شناسی. شایع ترین سیستم درجه بندی برای سرطان پستان شامل ارزیابی ایجاد توبول، درجه هسته، و میزان میتوز می باشد. کارسینوم های کاملاً تمایز یافته در مقایسه با کارسینوم های کم تمایز، مشخصاً پیش آگهی بهتری دارند. کارسینوم های با تمایز متوسط در ابتدا پیش آگهی خوبی دارند ولی در طی ۲۰ سال به میزان بقایی نزدیک به کارسینوم های کم تمایز می رسند.

• نوع بافت شناسی کارسینوم. تمام انواع اختصاصی کارسینوم پستان (توبولی، مدولاری، و موسینی) تا حدی دارای پیش آگهی بهتری نسبت به نوع «بدون ویژگی

1- sentinel node

2- trastuzumab

3- Herceptin

ضایعات پستان جنس مذکر

پستان ابتدائی مذکر نسبتاً عاری از ضایعات آسیب‌شناختی است. فقط دو بیماری دارای شیوع کافی در اینجا بحث می‌شود؛ ژنیکوماستی و کارسینوم.

ژنیکوماستی

همانند افراد مؤنث، پستان افراد مذکر هم تحت تأثیر هورمون بوده ولی میزان حساسیت آنها کمتر از پستان خانم‌هاست. با این وجود، بزرگی پستان افراد مذکر یا ژنیکوماستی ممکن است در پاسخ به افزایش نسبی یا مطلق استروژن ایجاد شود. مهمترین علت چنین هیپر استروژنیسمی در آقایان، سیروز و به دنبال آن عدم توانایی کبد در متابولیزه کردن استروژن است. سایر علل شامل سندرم کلاین فلتز، استروئیدهای آنابولیک و برخی عوامل دارویی می‌باشند. ژنیکوماستی فیزیولوژیک اغلب در بلوغ و سنین خیلی بالا دیده می‌شود.

مشخصات ریخت‌شناسی ژنیکوماستی شامل افزایش بافت همبندی و هیپرپلازی سلول‌های پوشش مجاری است. تشکیل لبول نادر است. از نظر بالینی، تورم دکمه‌مانندی در زیرارثول ایجاد می‌شود که معمولاً در هر دو پستان ولی گاهی اوقات تنها در یک پستان رخ می‌دهد.

کارسینوم

سرطان پستان در مردان نادر است و بروز آن کمتر از ۱٪ سرطان گزارش شده در زن‌ها می‌باشد. این سرطان به طور معمول در سنین بالا تشخیص داده می‌شود و به علت مقدار کم بافت پستان در آقایان تومور سریعاً پوست روی خود و دیواره قفسه سینه را درگیر می‌کند. هم از نظر ریخت‌شناسی و هم از لحاظ بیولوژیک این تومورها شبیه کارسینوم مهاجم در خانم‌ها می‌باشند. متأسفانه تقریباً نیمی از موارد در هنگام تشخیص به غدد لنفاوی ناحیه‌ای یا مکان‌های دورتر گسترش یافته‌اند.

خلاصه

کارسینوم پستان

- خطر ایجاد سرطان پستان در طول زندگی در زنان آمریکایی ۱ مورد در هر ۸ زن می‌باشد.
- اکثریت سرطان‌های پستان (۷۵٪) بعد از ۵۰ سالگی تشخیص داده می‌شوند.
- خطر ایجاد سرطان پستان با موارد زیر مرتبط است: مواجهه با استروژن، عوامل ژنتیکی، مدت زمان طولانی بین شروع قاعدگی و یائسگی، ضایعات تکثری آتیپیک و سابقه خانوادگی سرطان پستان در یکی از اقوام درجه یک، مخصوصاً اگر بیماری چندکانونی باشد یا قبل از یائسگی در زنان رخ داده باشد.
- حدود ۱۰ درصد سرطان‌های پستان در اثر جهش‌های ارثی ایجاد می‌شوند؛ ژن‌های BRCA1 و BRCA2 مسئول یک سوم موارد مرتبط با جهش در یک ژن منفرد محسوب می‌گردند.
- کارسینوم مجرای درجا (DCIS) پیش‌ساز کارسینوم مهاجم مجرای بوده و به صورت نمادین در ماموگرافی به صورت نواحی کلسیفیکاسیون یافت می‌شود. در خانمی با تشخیص قبلی DCIS کارسینوم معمولاً از نوع مجرای مهاجم و در همان پستان است.
- کارسینوم لوبولی درجا (LCIS) معمولاً یک یافته تصادفی است و اغلب با کانون‌های کلسیفیکاسیون همراه نمی‌باشد. در خانمی با تشخیص قبلی LCIS کارسینوم ممکن است در هر یک از دو پستان مبتلا و غیرمبتلا رخ داده و معمولاً کارسینوم لوبولی مهاجم است ولی می‌تواند کارسینوم مجرای مهاجم نیز باشد.
- سیر بالینی کارسینوم پستان طولانی است و متاستازها گاهی تا چند دهه بعد از تشخیص بیماری اولیه پدید می‌آیند.
- پیش‌آگهی بیشتر به اندازه تومور، درگیری غدد لنفاوی، متاستاز دوردست در زمان تظاهر بیماری، درجه تومور و نوع بافت‌شناسی آن وابسته است.
- وضعیت گیرنده‌های استروژن و پروژسترون و بیان HER2/NEU عمدتاً در تعیین پاسخ به درمان به کار می‌رود. تومورهای بیان‌کننده گیرنده استروژن با احتمال بیشتری به تاموکسیفن پاسخ می‌دهند. تومورهایی با بروز بیش از حد HER2/NEU اغلب توسط تراستوزوماب درمان می‌شوند.

مطالب فصل

هیپوفیز

پرکاری هیپوفیز و آدنوم‌های

هیپوفیزی

پرولاکتینوما

آدنوم‌های تولید کننده هورمون رشد

آدنوم‌های مترشح هورمون

آدرنوکورتیکوتروپیک (سلول

کورتیکوتروف)

سایر نئوپلاسم‌های هیپوفیز قدامی

کم کاری هیپوفیز

سندرم‌های هیپوفیز خلفی

تیروئید

هیپرتیروئیدی (پرکاری تیروئید)

هیپوتیروئیدی

تیروئیدیت

تیروئیدیت لنفوسیتی مزمن

(هاشیموتو)

تیروئیدیت گرانولومایی تحت حاد

(دوکرون)

تیروئیدیت لنفوسیتی تحت حاد

سایر اشکال تیروئیدیت

بیماری گریوز

گواتر منتشر و مولتی ندولار

نئوپلاسم‌های تیروئید

آدنوم‌ها

کارسینوم‌ها

غدد پاراتیروئیدی

هیپرپاراتیروئیدی

هیپرپاراتیروئیدی اولیه

هیپرپاراتیروئیدی ثانویه

هیپوپاراتیروئیدی

پانکراس درون ریز

دیابت شیرین

تشخیص

طبقه بندی

فیزیولوژی طبیعی انسولین و

هومئوستاز

گلوکز

مقاومت به انسولین

اختلال عملکرد سلول‌های بتا

اشکال تک‌ژنی دیابت

عوارض دیابت

تومورهای درون ریز پانکراس

انسولینوما

گاسترینوما

قشر غده فوق کلیه

پرکاری قشر غده فوق کلیه

(هیپرآدرنالیزم)

هیپرکورتیزولیسم و سندرم کوشینگ

هیپرآلدوسترونیسم

سندرم‌های آدرنوژیتال

نارسایی غده فوق کلیه

نارسایی حاد قشر آدرنال

نارسایی مزمن قشر آدرنال: بیماری

آدیسون

نارسایی ثانویه قشر آدرنال

نئوپلاسم‌های قشر آدرنال

مدولای آدرنال

تومورهای مدولای آدرنال

فئوکروموسیتوم

نوروبلاستوم و سایر نئوپلاسم‌های

نورونی

سندرم‌های نئوپلاری

درون ریز متعدد

نئوپلازی درون ریز متعدد نوع ۱

نئوپلازی درون ریز متعدد نوع ۲

تکثیر، تمایز، بقا و فعالیت عملکردی سلول‌ها را تغییر می‌دهد.

- هورمون‌هایی که از غشاء پلاسمایی انتشار یافته و با گیرنده‌های داخل سلولی واکنش می‌دهند: بسیاری از هورمون‌های محلول در چربی به روش انتشار از غشاء پلاسمایی عبور کرده و با گیرنده‌های موجود در سیتوزول یا هسته واکنش می‌دهند. مجموعه هورمون - گیرنده به صورت اختصاصی به قسمت‌های پیش‌برنده^(۲) و تقویت‌کننده^(۳) DNA متصل شده و در نتیجه بیان ژن‌های هدف خاص را تحت تأثیر قرار می‌دهد. از جمله هورمون‌های این دسته می‌توان استروئیدها (مثل استروژن، پروژسترون و گلوکوکورتیکوئیدها)، رتینوئیدها (ویتامین A) و تیروکسین را نام برد.

تعدادی از فرآیندهایی که ممکن است در فعالیت طبیعی دستگاه درون‌ریز اختلال ایجاد کنند، عبارتند از: اختلال در تولید یا ره‌اشدن هورمون‌ها، واکنش‌های متقابل غیرطبیعی بین هورمون‌ها و بافت‌های هدف آنها و پاسخ غیرطبیعی اندام‌های هدف به هورمون‌های خود. بیماری‌های درون‌ریز را می‌توان به طور کلی به این طریق طبقه‌بندی نمود: (۱) بیماری‌های ناشی از تولید کم یا زیاد هورمون‌ها و پیامدهای بیوشیمیایی و بالینی حاصل از آن و (۲) بیماری‌های همراه با ایجاد ضایعات توده‌ای. این گونه ضایعات ممکن است بدون عملکرد بوده یا با تولید زیاد یا کم هورمون همراه باشند. به استثناء ضایعات توده‌ای، مطالعه بیماری‌های اندوکرین شدیداً به سنجش‌های بیوشیمیایی سطح هورمون‌ها، تنظیم‌کنندگان آنها و سایر متابولیت‌ها وابسته می‌باشد.

دستگاه درون‌ریز از مجموعه‌ای از اندام‌های بسیار منسجم و با توزیع گسترده تشکیل شده است که هدف آنها حفظ تعادل متابولیک یا هومئوستاز در بین بافت‌های مختلف بدن می‌باشد. راه‌های انتقال پیام از طریق مولکول‌های مترشح خارج سلولی را می‌توان به سه نوع تقسیم‌بندی کرد: اتوکرین، پاراکرین و اندوکرین. این تقسیم‌بندی براساس فاصله اثر سیگنال مورد نظر است (فصل ۲). مولکول‌های مترشح در سیگنال‌دهی اندوکرین، معمولاً هورمون نامیده می‌شوند و بر روی سلول‌های هدف در فاصله‌ای دور از محل تولیدشان عمل می‌کنند. هورمون اندوکرین معمولاً به وسیله خون از محل ترشح تا اندام‌های هدف منتقل می‌شود. افزایش فعالیت بافت هدف به نوبه خود فعالیت غده مترشح هورمون تحریک کننده را تنظیم کاهشی می‌کند، فرآیندی که معروف به مهار پس‌نورد^(۱) می‌باشد.

هورمون‌ها را می‌توان براساس ماهیت گیرنده‌شان به چند گروه کلی تقسیم‌بندی کرد:

- هورمون‌هایی که از طریق تعامل با گیرنده‌های سطح سلول باعث آغاز سیگنال‌های بیوشیمیایی می‌گردند. این خانواده بزرگ متشکل از دو گروهند: (۱) هورمون‌های پپتیدی مثل هورمون رشد و انسولین و (۲) مولکول‌های کوچک مثل اپی‌نفرین. اتصال این هورمون‌ها به گیرنده‌های سطح سلول باعث افزایش مولکول‌های داخل سلولی می‌شود که به آنها پیام‌بر ثانویه می‌گویند. (مثل آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP)). این امر همچنین باعث تولید واسطه‌هایی از فسفولیپیدهای غشایی (مثل اینوزیتول ۱ و ۴ و ۵ - تری فسفات) و تغییر سطوح داخل سلولی کلسیم یونیزه می‌گردد. افزایش یکی یا تعداد بیشتری از این اجزاء از طریق تنظیم بروز ژن‌های خاص،

هیپوفیز

را متأثر می‌سازند و آنهایی که لوب خلفی را گرفتار می‌کنند، تقسیم نمود.

هیپوفیز قدامی یا آدنو هیپوفیز، مرکب از سلول‌های اپیتلیالی است که از لحاظ رویان شناختی از حفره دهانی در حال تکامل مشتق شده‌اند. در برش‌های بافت شناختی متداول، آرایش رنگینی از سلول‌های دارای سیتوپلاسم بازوفیلیک، ائوزینوفیلیک یا سیتوپلاسم کم‌رنگ («کروموفوب») وجود دارد (شکل ۱-۱۹). بررسی‌های دقیق‌تر با استفاده از

غده هیپوفیز ساختاری کوچک و لوبیایی شکل است که در قاعده مغز و در درون محدوده زین‌ترکی قرار دارد. این غده ارتباط بسیار نزدیکی با هیپوتالاموس دارد و توسط یک ساقه متشکل از آکسون‌های امتداد یافته از هیپوتالاموس و یک شبکه وریدی غنی دارای گردش خون بابی به هیپوتالاموس متصل است. هیپوفیز در کنار هیپوتالاموس نقشی مرکزی در تنظیم اکثر غدد درون‌ریز دیگر بدن ایفا می‌کند. هیپوفیز از دو بخش متمایز از لحاظ ریخت‌شناسی و عملکردی تشکیل شده است: لوب قدامی (آدنو هیپوفیز) و لوب خلفی (نورو هیپوفیز). بر همین اساس بیماری‌های هیپوفیز را می‌توان به مواردی که عمدتاً لوب قدامی

1- feedback inhibition

2- Promoter

3- enhancer

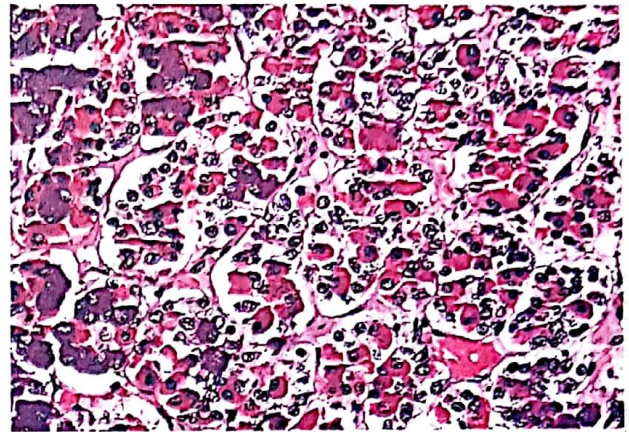
یا پرتوتابی و واکنش‌های التهابی می‌باشد. به علاوه آدنوم‌های بدون عملکرد هیپوفیز ممکن است به پارانشیم طبیعی مجاور در هیپوفیز قدامی دست‌اندازی نموده و آن را تخریب کرده و موجب کم‌کاری هیپوفیز شوند.

• اثرات موضعی توده: از اولین تغییرات قابل انتساب به اثر توده‌ای، ناهنجاری‌های پرتونگاری زین‌ترکی، از جمله اتساع زین، سایش استخوان و از هم گسیختگی دیافراگم زین می‌باشد. به علت مجاورت نزدیک اعصاب و کیاسمای اپتیک به زین، گسترش ضایعات هیپوفیزی، اغلب الیاف متقاطع را در کیاسمای اپتیک تحت فشار قرار می‌دهد. این امر به ناهنجاری‌های میدان بینایی، به طور کلاسیک نقایص میدان بینایی جانبی (تمپورال) و اصطلاحاً همی‌آنوپسی دوطرفه تمپورال منجر می‌شود. آدنوم‌های هیپوفیز هم چون دیگر توده‌های داخل جمجمه‌ای توسعه یابنده، ممکن است علایم و نشانه‌های افزایش فشار داخل مغزی، از جمله سردرد، تهوع و استفراغ را ایجاد نمایند. آدنوم‌های هیپوفیزی که فراتر از زین ترکی و به درون قاعده مغز گسترش می‌یابند (آدنوم هیپوفیزی مهاجم)، موجب تشنج یا هیدروسفالی انسدادی می‌شوند. درگیری اعصاب مغزی می‌تواند منجر به فلج اعصاب مغزی شود. گاه خونریزی حاد به درون آدنوم همراه با شواهد بالینی اتساع سریع ضایعه و کاهش هوشیاری می‌باشد، که برای این حالت به طور مناسب واژه آپوپلکسی هیپوفیز استفاده شده است. آپوپلکسی حاد هیپوفیز، اورژانس جراحی اعصاب است، زیرا سریعاً می‌تواند سبب مرگ شود.

پرکاری هیپوفیز و آدنوم‌های هیپوفیزی

شایع‌ترین علت پرکاری هیپوفیز، آدنومی است که از لوب قدامی منشأ می‌گیرد. از جمله علل نه چندان شایع، می‌توان به هیپرپلازی و کارسینوم‌های هیپوفیز قدامی، ترشح هورمون‌ها توسط تعدادی از تومورهای خارج هیپوفیزی و بعضی اختلالات خاص هیپوتالاموس اشاره کرد. برخی از ویژگی‌های برجسته آدنوم‌های هیپوفیزی عبارتند از:

- آدنوم‌های هیپوفیزی براساس هورمون‌هایی که سلول‌های نئوپلاستیک تولید می‌کنند طبقه‌بندی می‌شوند. اینها از طریق انجام رنگ‌آمیزی‌های ایمونوهیستوشیمی بر روی برش‌های بافتی مشخص می‌گردند (جدول ۱-۱۹).
- آدنوم‌های هیپوفیزی ممکن است دارای عملکرد (همراه با

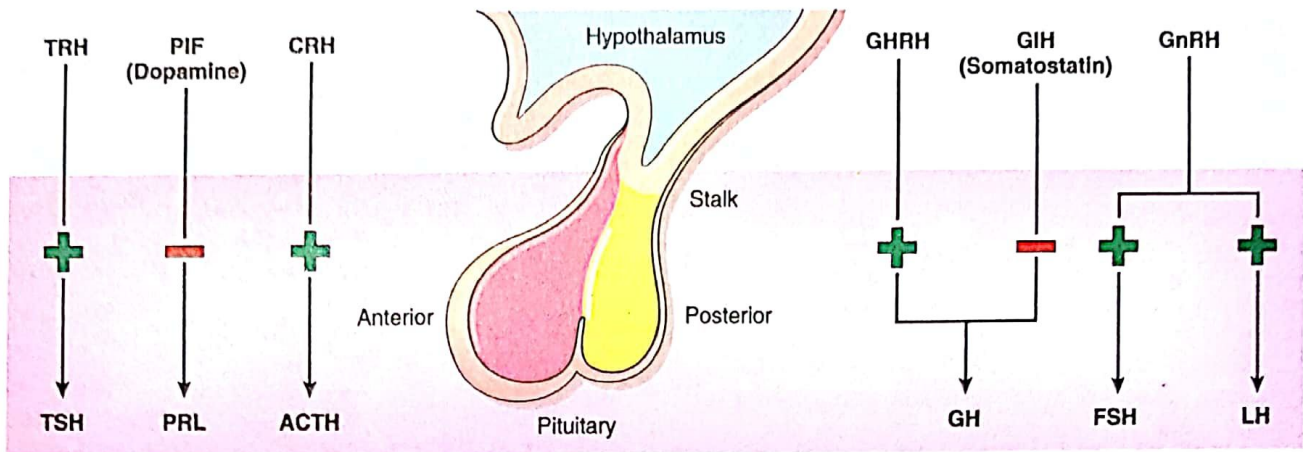


شکل ۱-۱۹. ساختار طبیعی هیپوفیز قدامی. غده دارای چند جمعیت سلولی مجزا حاوی انواع هورمون‌های محرک (تروفیک) می‌باشد. هر یک از این هورمون‌ها خصوصیات رنگ‌آمیزی متفاوتی دارد و این امر باعث ایجاد مخلوطی از انواع سلولی در گستره‌های بافت‌شناسی متداول می‌گردد. به وجود یک شبکه ظریف رتیکولین نیز توجه کنید.

میکروسکوپ الکترونی و تکنیک‌های ایمونوسیتوشیمی نشان داده‌اند که خواص رنگ‌آمیزی این سلول‌ها مربوط به وجود انواع هورمون‌های تروفیک پلی‌پپتیدی در داخل سیتوپلاسم آنها می‌باشد. رهاشدن هورمون‌های تروفیک به نوبه خود تحت کنترل عوامل تولیدشده در هیپوتالاموس قرار دارد. با اینکه اکثر عوامل هیپوتالاموسی تحریکی هستند و رهاشدن هورمون هیپوفیزی را افزایش می‌دهند، بعضی عوامل (مانند سوماتواستاتین و دوپامین) اثرات مهارتی دارند (شکل ۲-۱۹). ندرتاً علایم و نشانه‌های بیماری‌های هیپوفیزی ممکن است به جای ناهنجاری اولیه هیپوفیزی توسط فزونی یا فقدان عوامل هیپوتالاموسی ایجاد شوند.

نشانه‌ها و علایم بیماری‌های هیپوفیزی را می‌توان به صورت زیر دسته‌بندی نمود:

- اثرات مرتبط با پرکاری هیپوفیز: پرکاری هیپوفیز از ترشح بیش از حد هورمون‌های تروفیک منشأ می‌گیرد. شایع‌ترین علت آن آدنوم هیپوفیز قدامی است. ولی ممکن است به وسیله ضایعات هیپوفیزی یا خارج هیپوفیزی دیگر نیز (که در ادامه بحث می‌شود) ایجاد شود. نشانه‌ها و علایم پرکاری هیپوفیز بعداً در مبحث تومورها در همین فصل مورد بحث قرار می‌گیرند.
- اثرات مرتبط با کم‌کاری هیپوفیز: علت کم‌کاری هیپوفیز کمبود هورمون‌های تروفیک است و ناشی از انواع فرآیندهای تخریبی، از جمله آسیب ایسکمیک، جراحی



شکل ۲-۱۹. آدنوهیپوفیز (هیپوفیز قدامی) شش هورمون آزاد می‌کند که در واقع تحت کنترل عوامل محرک یا مهار می‌ترشد از هیپوتالاموس می‌باشند: ACTH: هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک یا کورتیکوتروپین (ACTH)، هورمون محرک فولیکول‌ها (FSH)، هورمون رشد یا سوماتوتروپین (GH)، هورمون لوتئینی‌ز کننده (LH)، پرولاکتین (PRL) و هورمون محرک تیروئید یا تیروتروپین (TSH). عوامل محرک ترشح عبارتند از: هورمون مترشح کورتیکوتروپین (CRH)، هورمون مترشح هورمون رشد (GHRH)، هورمون مترشح گنادو تروپین (GnRH) و هورمون مترشح تیروتروپین (TRH). عوامل هیپوتالاموسی مهار می‌توانند از: هورمون مهارکننده هورمون رشد (GIH یا سوماتواستاتین) و عامل مهارکننده پرولاکتین (PIF) که مشابه دوپامین است.

بروز می‌کنند و بنابراین به احتمال بیشتری ماکروآدنوم هستند. همچنین، این آدنوم‌ها ممکن است از طریق تهاجم و تخریب پارانشیم مجاور خود در هیپوفیز قدامی باعث کم کاری هیپوفیز گردند.

پاتوژنز

با پیشرفت‌های اخیر در تکنیک‌های مولکولی، دیدی بنیادی نسبت به اختلالات ژنتیکی مرتبط با آدنوم‌های هیپوفیزی به دست آمده است.

● شناخته شده‌ترین اختلال مولکولی در این نئوپلاسم‌ها جهش در پروتئین متصل شونده به نوکلئوتید، گوانین (پروتئین G) است. پروتئین‌های G در ایجاد پیام، نقش حیاتی دارند و پیام را از گیرنده‌های سطح سلول (مثل گیرنده هورمون آزادکننده هورمون رشد) به عوامل مجری داخل سلولی (مثل آدنیل سیکلاز) منتقل می‌کنند و در ادامه باعث تولید پیام‌برهای ثانویه (مثل cAMP) می‌شوند. G_s یک پروتئین G تحریکی است که در انتقال پیام در تعدادی از اعضای درون ریز مثل هیپوفیز نقش اساسی دارد. G_s یک پروتئین غیرفعال است که در آن گوانوزین دی‌فسفات (GDP) به محل اتصال نوکلئوتید گوانین واقع در زیر واحد آلفای G_s (که توسط ژن GNAS1 کد می‌شود) متصل می‌باشد. به دنبال تحریک گیرنده هورمون، GDP از G_s جدا شده و گوانوزین تری‌فسفات (GTP) به آن متصل می‌شود. این

افزایش هورمون و تظاهرات بالینی ناشی از آن) یا فاقد عملکرد باشند (یعنی تولید هورمون فقط در سطح بافتی قابل مشاهده است و تظاهرات بالینی افزایش هورمون وجود ندارد). آدنوم‌های دارای عملکرد و فاقد عملکرد هیپوفیز معمولاً متشکل از یک نوع سلول منفرد هستند و عمدتاً یک هورمون منفرد را تولید می‌کنند، البته استثنائاتی نیز وجود دارد. بعضی از آدنوم‌های هیپوفیزی دو نوع هورمون تولید می‌کنند (ترشح همزمان هورمون رشد و پرولاکتین از سایر موارد شایع‌تر است). به ندرت آدنوم‌های هیپوفیزی چندین هورمون تولید می‌کنند. در سر دیگر این طیف ممکن است آدنوم‌های هیپوفیزی حقیقتاً "هورمون منفی" باشند که این امر با فقدان واکنش ایمنوهِستوشیمیایی و یا فقدان شواهد تولید هورمون در بررسی فوق ساختاری اثبات می‌گردد.

- بیشتر آدنوم‌های هیپوفیزی ضایعاتی تک‌گیر (یعنی غیرخانوادگی) هستند. با این حال در حدود ۵٪ موارد، آدنوم‌ها حاصل یک استعداد ارثی می‌باشند (به قسمت بعد مراجعه کنید).
- آدنوم‌های هیپوفیزی تا حدی به طور خام به این ترتیب نامگذاری شده‌اند: میکروآدنوم، در صورتی که قطر آنها کمتر از یک سانتی‌متر باشد و ماکروآدنوم، چنانچه بیش از یک سانتی‌متر قطر داشته باشند.
- آدنوم‌های خاموش و فاقد هورمون احتمالاً در مرحلهٔ دیرتری نسبت به موارد همراه با ناهنجاری‌های درون ریز،

جدول ۱-۱۹. طبقه بندی آدنوم های هیپوفیز*

نوع سلول هیپوفیزی	هورمون	نوع تومور	سندرم همراه*
کورتیکوتروف	ACTH و سایر پپتیدهای مشتق از POMC	دارای گرانول متراکم	سندرم کوшинگ
سوماتوتروف	GH	دارای گرانول متراکم	سندرم نلسون
لاکتوتروف	پرولاکتین	دارای گرانول اندک	ژیگانتیسم (کودکان) آکرومگالی (بالغین)
ماموسوماتوتروف	پرولاکتین، GH	دارای گرانول متراکم	گالاکتوره و آمنوره (در زنان)، اختلال عملکرد جنسی، نازایی
تیروتروف	TSH	تیروتروف	هیپر تیروئیدی
گنادوتروف	FSH و LH	گنادوتروف، «سلول خنثی» ^۱	هیپوگنادیسم، آثار توده ای و کم کاری هیپوفیز
		آدنوم های انکوسیتیک	

ACTH: هورمون آدرنوکورتیکوتروفیک، FSH: هورمون محرک فولیکول، GH: هورمون رشد، LH: هورمون لوتئینیزه کننده، POMC: پرواوپیوملانوکورتین، TSH: هورمون محرک تیروئید.

* آدنوم های فاقد عملکرد در هر دسته به طور معمول خود را با آثار توده ای و اغلب با کم کاری هیپوفیز نشان می دهند.

1. null cell

(MEN1) می باشد (بعداً با جزئیات مورد بحث قرار می گیرد). محصول ژن CDKN1B یک تنظیم کننده نقطه بازرسی چرخه سلولی به نام p27 یا K1P1 است. جهش های CDKN1B در رده زایا موجب ابتلای بیماران به یک سندرم «شبه MEN-1» می شود که فاقد ناهنجاری های MEN1 هستند. ژن کدکننده پروتئین واکنش دهنده با گیرنده آریل هیدروکربن (AIP) یک ژن مستعدکننده برای آدنوم هیپوفیز می باشد که اخیراً توصیف شده است. بیماران دچار جهش های AIP در رده زایا معمولاً در سنین جوانتر (زیر ۳۵ سال) نسبت به سن معمول ابتلا به آدنوم GH تک گیر، به این آدنوم ها مبتلا می شوند.

- جهش در TP53 در آدنوم های هیپوفیز با تمایل به رفتار تهاجمی نظیر عود و تهاجم همراه است.

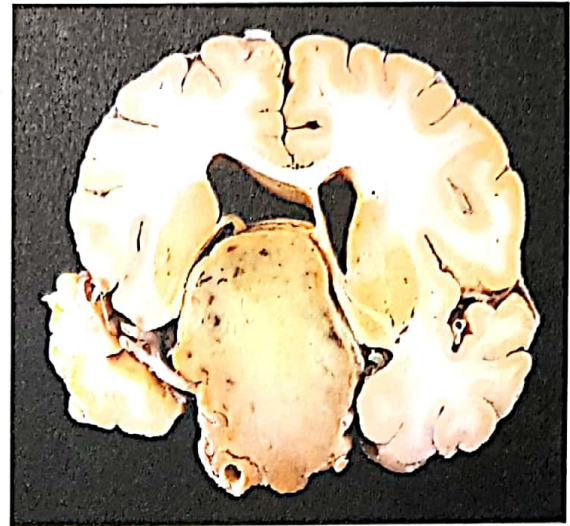
ریخت شناسی

آدنوم معمول هیپوفیزی یک ضایعه نرم با حدود مشخص است که در مورد تومورهای کوچک تر ممکن است محدود به زین ترکی باشد. ضایعات بزرگتر کیاسمای اپتیک و

امر باعث فعال شدن پروتئین G می گردد. G_{α} متصل به GTP مستقیماً با عوامل مجری خود (مثل آدنیل سیکلاز) واکنش داده، آنها را فعال کرده و باعث افزایش cAMP داخل سلولی می گردد. cAMP یک محرک میتوزن قوی برای انواع سلول های درون ریز است و باعث تقویت تکثیر سلول ها و تولید و ترشح هورمون می گردد. به دلیل فعالیت GTPase ذاتی زیر واحد α و هیدرولیز GTP به GDP، فعال شدن G_{α} و در نتیجه تولید cAMP، موقتی و گذرا است. جهش زیر واحد α که فعالیت GTPase ذاتی آن را مختل می کند، باعث فعالیت مداوم G_{α} ، تولید مداوم cAMP و تکثیر کنترل نشده سلولی می گردد. تقریباً ۴۰٪ آدنوم های سلول سوماتوتروف تولید کننده هورمون رشد و تعداد کمی از آدنوم های سلول کورتیکوتروف تولید کننده هورمون آدرنوکورتیکوتروفیک (ACTH) دارای جهش GNAS1 می باشند.

- چنان که قبلاً ذکر شد تقریباً ۵٪ آدنوم های هیپوفیزی در اثر یک زمینه ارثی ایجاد می شوند. تاکنون چهار ژن عامل آدنوم های هیپوفیزی خانوادگی شناسایی شده اند: MEN1، CDKN1B، PRKAR1A و AIP. جهش های غیرفعال کننده ژن MEN1 در رده زایا^(۱) مسئول ایجاد سندرم نئوپلازی درون ریز متعدد نوع ۱

1- germline



شکل ۳-۱۹. آدنوم هیپوفیز. این آدنوم بزرگ و فاقد عملکرد بسیار فراتر از حدود زین ترکی رشد کرده و باعث تغییر شکل مغز پوشاننده شده است. آدنوم‌های فاقد عملکرد در مقایسه با آنهایی که هورمون ترشح می‌کنند، در زمان تشخیص، بزرگ‌تر می‌باشند.

ساختمان‌های مجاور را تحت فشار قرار می‌دهند (شکل ۳-۱۹)، زین ترکی و زوائد کلینوتید قدیمی را می‌سایند و به طور موضعی به درون سینوس‌های غاری و اسفونوئید گسترش می‌یابند. تا ۳۰٪ آدنوم‌ها فاقد کپسول بوده و به استخوان مجاور، سخت شامه و مغز (ناشیاع) ارتشاح می‌یابند. کانون‌های خونریزی و/یا نکروز در آدنوم‌های بزرگ‌تر متداول هستند.

آدنوم‌های هیپوفیزی از سلول‌های نسبتاً یک دست و چند وجهی تشکیل شده‌اند که به صورت صفحات، طناب‌ها یا پایلا آرایش یافته‌اند. بافت همبند حمایت کننده یا رتیکولین، ناچیز است و قوام نرم و ژلاتینی بسیاری از این تومورها را توجیه می‌کند. هسته سلول‌های نئوپلاستیک ممکن است یک شکل یا پلئومورف باشند. فعالیت میتوزی معمولاً اندک است. سیتوپلاسم سلول‌های تشکیل دهنده بسته به نوع و مقدار فرآورده ترشحی داخل سلول، اسیدوفیل، بازوفیل یا کروموفوب است، اما در سراسر نئوپلاسم نسبتاً یک دست می‌باشد. این مونومورفیزم سلولی و فقدان داربست رتیکولینی چشمگیر آدنوم‌های هیپوفیزی را از پارانشیم غیرنئوپلاستیک هیپوفیز قدامی متمایز می‌کند (شکل ۴-۱۹). وضعیت عملکردی آدنوم را نمی‌توان براساس ظاهر بافت شناختی آن، با اطمینان پیش‌بینی نمود. آدنوم‌های دچار جهش در TP53 معمولاً فعالیت میتوزی واضح و میزان تکثیر بالاتری

پرکاری هیپوفیز

- شایع ترین علت پرکاری هیپوفیز، آدنوم لوب قدامی هیپوفیز است.
- آدنوم های هیپوفیز ممکن است ماکرو آدنوم (بزرگتر از ۱ سانتی متر) یا میکرو آدنوم (کوچکتر از ۱ سانتی متر) بوده و از نظر بالینی دارای عملکرد یا فاقد عملکرد باشند.
- ماکرو آدنوم ها به صورت بالقوه می توانند اثرات توده ای نظیر اختلال بینایی ایجاد کنند.
- آدنوم های دارای عملکرد با علائم و نشانه های درون ریز مشخص همراهند.
- یکی از شایع ترین تغییرات ژنتیکی، جهش ژن *GNAS1* است که باعث فعالیت مداوم پروتئین *G* تحریکی می شود.
- دو نمای ریخت شناسی منحصر به فرد بیشتر آدنوم ها، مونومورفیسم سلولی و فقدان داربست رتیکولینی می باشد.

پرو لاکتینوم‌ها شایع‌ترین نوع آدنوم‌های پرکار هیپوفیز می‌باشند. اندازه آنها از میکرو آدنوم‌های کوچک تا تومورهای بزرگ توسعه‌یافته همراه با اثر توده‌ای قابل ملاحظه متغیر

رشد منجر به ژینگانیسم می‌شود. این اختلال با افزایش فراگیر جنه بدن و دست و پاهای به صورت نامتناسب دراز مشخص می‌شود. اگر افزایش سطح هورمون رشد ادامه یابد، یا پس از بسته شدن اپی‌فیزها وجود داشته باشد بیمار دچار آکرومگالی می‌شود که در آن رشد در بافت‌های نرم، پوست و احشاء و در استخوان‌های صورت، دست‌ها و پاها زیاد است. بزرگ شدن فک منجر به جلوزدگی آن (پروگناتیسم) همراه با پهن شدن پایین صورت و جدا شدن دندان‌ها از هم شده، دست‌ها و پاها بزرگ می‌شوند و با انگشتان پهن و سوسپسی شکل همراه هستند. در بالین، ژینگانیسم معمولاً با شواهدی از آکرومگالی همراه است. هورمون رشد بیش از حد با شماری از اختلالات دیگر از جمله اختلال تحمل گلوکز و دیابت شیرین، ضعف فراگیر عضلانی، افزایش فشار خون، آرتریت، استئوپروز و نارسایی احتقانی قلب همراه می‌باشد. پرولاکتین در شماری از آدنوم‌های تولید کننده هورمون رشد قابل نشان دادن است و در برخی موارد ممکن است به اندازه‌ای رها شود که موجب علائم و نشانه‌های هیپرپرولاکتینمی گردد.

آدنوم‌های مترشح هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (سلول کورتیکوتروف)

بیشتر آدنوم‌های سلول کورتیکوتروف در موقع تشخیص کوچک هستند (میکروآدنوم). این آدنوم‌ها با رنگ پرئودیک - اسید - شیف (PAS) رنگ می‌گیرند که علت آن تجمع پروتئین ACTH گلیکوزیله می‌باشد. گرانول‌های ترشحی را هم چون سایر هورمون‌های هیپوفیزی می‌توان به کمک روش‌های ایمونوهیستوشیمی شناسایی نمود، که در میکروسکوپ الکترونی به صورت گرانول‌های متصل به غشاء، دارای تراکم الکترونی و با قطر متوسط ۳۰۰ نانومتر ظاهر می‌شوند.

آدنوم‌های سلول کورتیکوتروف ممکن است از لحاظ بالینی خاموش باشند یا به علت اثر تحریکی ACTH بر روی قشر فوق کلیه سبب هیپرکورتیزولیسم شوند که در بالین به صورت سندرم کوشینگ نمایان می‌شود. سندرم کوشینگ که بعداً همراه با بیماری‌های غده آدرنال به صورت مفصل‌تر بحث خواهد شد، ممکن است علاوه بر نئوپلاسم‌های هیپوفیزی تولید کننده ACTH، توسط انواع گسترده‌ای از حالات ایجاد شود. هر گاه علت هیپرکورتیزولیسم تولید بیش از حد ACTH توسط هیپوفیز باشد، این روند بیماری کوشینگ نامیده می‌شود و علت این نامگذاری این است که اولین بار دکتر هاروی کوشینگ این شکل از هیپرکورتیزولیسم را توصیف کرد. آدنوم‌های

است. پرولاکتین از طریق روش‌های ایمونوهیستوشیمی در داخل سیتوپلاسم سلول‌های نئوپلاستیک قابل رؤیت است. هیپرپرولاکتینمی سبب آمنوره (قطع قاعدگی)، گالاتوره، کاهش میل جنسی و ناباروری می‌شود. از آنجا که بسیاری از تظاهرات هیپرپرولاکتینمی (مانند آمنوره) در زنان قبل از سن یائسگی نسبت به مردان یا زنان یائسه واضح‌تر می‌باشد، پرولاکتینوم‌ها معمولاً در زنان در سنین باروری نسبت به دیگر بیماران، در مراحل اولیه تشخیص داده می‌شوند. در مقابل تظاهرات هورمونی در مردان و زنان مسن‌تر کاملاً خفیف است و در آنها تومور ممکن است قبل از جلب توجه بالینی به اندازه قابل ملاحظه‌ای برسد. هیپرپرولاکتینمی ممکن است توسط حالاتی غیر از آدنوم‌های هیپوفیزی مترشحه پرولاکتین از جمله حاملگی، درمان با مقدار بالای استروژن، نارسایی کلیوی، کم کاری تیروئید، ضایعات هیپوتالاموسی و داروهای مهارکننده دوپامین (مانند رزپرین) ایجاد شود. به علاوه، هر توده‌ای در بخش فوق زینی ممکن است تأثیر مهار طبیعی هیپوتالاموسی را بر روی ترشح پرولاکتین مختل کرده و منجر به هیپرپرولاکتینمی شود، که اصطلاحاً به آن اثر ساقه‌ای گفته می‌شود. از این رو، باید به خاطر داشت که افزایش خفیف پرولاکتین سرم (کمتر از $200 \mu\text{g/L}$) در بیمار مبتلا به آدنوم هیپوفیز ضرورتاً حاکی از نئوپلاسم مترشحه پرولاکتین نیست.

آدنوم‌های تولید کننده هورمون رشد

نئوپلاسم‌های تولید کننده هورمون رشد (آدنوم‌های سلول سوماتوتروف) از جمله آنهایی که مخلوطی از هورمون رشد و سایر هورمون‌ها (مانند پرولاکتین) را تولید می‌کنند، دومین آدنوم عملکردی شایع هیپوفیز هستند. از آنجا که تظاهرات بالینی فزونی هورمون رشد، ممکن است خفیف باشد، آدنوم‌های سلول سوماتوتروف ممکن است در زمانی که مورد توجه بالینی قرار می‌گیرند، کاملاً بزرگ شده باشند. از لحاظ میکروسکوپی، آدنوم‌های تولید کننده هورمون رشد از سلول‌های دارای گرانول‌های متراکم یا اندک تشکیل شده‌اند، و رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی هورمون رشد را درون سیتوپلاسم سلول‌های نئوپلاستیک نشان می‌دهد. مقادیر کم پرولاکتین ایمونوراکتیو نیز اغلب وجود دارد.

افزایش ترشح مداوم هورمون رشد، ترشح عامل رشد شبه انسولینی نوع ۱ (سوماتومدین C) را از کبد تحریک می‌کند. این ماده باعث تظاهرات بالینی بسیاری می‌گردد. چنانچه آدنوم مترشحه هورمون رشد قبل از بسته شدن اپی‌فیز ایجاد شود، مثلاً در کودکان قبل از بلوغ، سطوح مازاد هورمون

موضعی فراتر از زین ترکی، این تومورها عملاً همیشه متاستاز دور دست دارند.

خلاصه

تظاهرات بالینی آدنوم های هیپوفیز

- پرولاکتینوماها: آمنوره، گالاکتوره، از دست دادن میل جنسی و ناباروری.
- آدنوم های هورمون رشد (سلول سوماتوتروف): ژیگانتیسم (اطفال)، آکرومگالی (بزرگسالان)، اختلال تحمل گلوکز و دیابت شیرین.
- آدنوم های سلول کورتیکوتروف: سندرم کوشینگ، هیپرپیگمانتاسیون
- تمام آدنوم های هیپوفیز مخصوصاً انواع فاقد عملکرد ممکن است باعث اثرات توده ای و کم کاری هیپوفیز گردند.

کم کاری هیپوفیز

کم کاری هیپوفیز قدامی ممکن است با از بین رفتن یا عدم تشکیل ۷۵٪ یا بیشتر پارانشیم هیپوفیز قدامی رخ دهد. این اختلال ممکن است مادرزادی باشد (بسیار نادر) یا از گستره وسیعی از ناهنجاری های اکتسابی درون هیپوفیز ناشی شود. با شیوع کمتر، اختلالاتی که در تحویل عوامل رها کننده هورمون هیپوفیز از هیپوتالاموس اختلال ایجاد می کنند مانند تومورهای هیپوتالاموسی، نیز ممکن است سبب کم کاری هیپوفیز قدامی شوند. کم کاری هیپوفیز که با شواهدی از اختلال عملکرد هیپوفیز خلفی به شکل دیابت بی مزه (مبحث بعدی) همراه باشد، تقریباً همیشه منشأ هیپوتالاموسی دارد. اکثر موارد کم کاری هیپوفیز قدامی توسط موارد زیر ایجاد می شود:

- آدنوم های فاقد عملکرد هیپوفیز (مطلب قبلی).
- نکرورز ایسکمیک هیپوفیز قدامی یک عامل مهم نارسایی هیپوفیز است. هیپوفیز قدامی ظرفیت ذخیره ای بالایی دارد. بنابراین برای ایجاد علائم و نشانه های کم کاری هیپوفیز باید قسمت اعظم هیپوفیز قدامی (۷۵٪ یا بیشتر) از بین برود. سندرم شیهان، یا نکرورز پس از زایمان در هیپوفیز قدامی، شایع ترین شکل نکرورز ایسکمیک هیپوفیز قدامی است که دارای اهمیت بالینی می باشد. در طی حاملگی هیپوفیز قدامی، عمدتاً به دلیل افزایش در اندازه و تعداد سلول های مترشحه پرولاکتین، به میزان قابل توجهی بزرگ می شود. با این حال، این بزرگ شدن فیزیولوژیک غده با افزایش خون رسانی از سیستم ورید بایی کم فشار همراه نیست. از این رو غده بزرگ شده مستعد آسیب ایسکمیک به

کورتیکوتروف بزرگ و از لحاظ بالینی مهاجم ممکن است پس از برداشت جراحی غدد آدرنال جهت درمان سندرم کوشینگ ایجاد شوند. این حالت که معروف به سندرم نلسون می باشد، در اکثر موارد به علت از دست رفتن اثر مهار کورتیکواستروئیدهای آدرنال بر روی میکروآدنوم کورتیکوتروف قبلی رخ می دهد. چون غدد فوق کلیه در بیماران مبتلا به سندرم نلسون وجود ندارند، هیپرکورتیزولیسم ایجاد نمی شود. در عوض، بیماران با اثرات توده ای تومور هیپوفیز مراجعه می کنند. به علاوه از آنجا که ACTH به صورت بخشی از پیش هورمون بزرگ تری که شامل هورمون تحریک کننده ملانوسیت (MSH) می باشد تولید می شود، هیپرپیگمانتاسیون نیز ممکن است وجود داشته باشد.

سایر نئوپلاسم های هیپوفیز قدامی

- آدنوم های گونادوتروف (تولید کننده هورمون لوتهینیزه کننده (LH) و هورمون محرک فولیکول (FSH)) به سختی شناسایی می شوند. علت این امر تولید ناکافی و متغیر هورمون توسط آنهاست و همچنین اینکه محصولات آنها معمولاً باعث ایجاد سندرم بالینی قابل شناسایی نمی شوند. این آدنوم ها به طور معمول زمانی که آن قدر بزرگ شده اند که باعث علائم و نشانه های عصبی مثل تاری دید، سردرد، دوبینی یا آپوپلکسی هیپوفیز شوند، تشخیص داده می شوند. سلول های نئوپلاستیک اغلب زیر واحدهای α مشترک گونادوتروپین ها و زیر واحد اختصاصی β -FSH و β -LH را در رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی نشان می دهند. معمولاً هورمون غالب مترشح آنها FSH می باشد.
- آدنوم های تیروتروف (تولید کننده هورمون محرک تیروئید [TSH]) حدود ۱٪ کل آدنوم های هیپوفیز را دربر می گیرند و یک علت نادر پرکاری تیروئید می باشند.
- آدنوم های هیپوفیزی فاقد عملکرد شامل همتایان آدنوم های عملکردی که از نظر بالینی خاموشند (مثل آدنوم گونادوتروف خاموش) و نیز آدنوم های فاقد هورمون واقعی (سلول خنثی) می باشند. مورد آخر بسیار نامعمول می باشد و بسیاری از آنها با استفاده از روش های تشخیصی جدید دوباره طبقه بندی شده اند. آدنوم های فاقد عملکرد تقریباً ۲۵٪ تمام تومورهای هیپوفیز را تشکیل می دهند. عجیب نیست که تظاهر بالینی نمادین آدنوم های فاقد عملکرد اثر توده ای آنها باشد. این ضایعات ممکن است باعث تحت فشار قرار دادن باقی مانده هیپوفیز قدامی شده و ایجاد کم کاری هیپوفیز نمایند.
- کارسینوم های هیپوفیز بسیار نادرند. علاوه بر گسترش

اختلال در تولید و رهاشدن اکسی‌توسین باناهنجاری‌های بالینی مهمی همراه نیست. آنچه از نظر بالینی مهم است، سندرم‌های هیپوفیز خلفی دخیل در تولید ADH هستند که شامل دیابت بی‌مزه و ترشح نامتناسب سطوح بالای ADH می‌باشند.

ADH یک هورمون نه پپتیدی است که عمدتاً در هستهٔ سوپراپتیک ساخته می‌شود. در پاسخ به شماری از محرک‌های مختلف از جمله افزایش فشار انکوئیک پلاسما، اتساع دهلیز چپ، ورزش و وضعیت‌های هیجانی خاص، ADH از پایانه‌های آکسونی در نوروهیپوفیز به درون گردش خون عمومی رها می‌شود. این هورمون بر روی لوله‌های جمع‌کننده در کلیه عمل می‌کند تا باز جذب آب آزاد را افزایش دهد. کمبود ADH موجب دیابت بی‌مزه می‌شود، حالتی که با ادرار بیش از حد (پلی‌اورری) به علت ناتوانی کلیه در بازجذب متناسب آب از ادرار مشخص می‌گردد. دیابت بی‌مزه در اثر علل مختلفی از جمله ضربه به سر، نئوپلاسم‌ها و اختلالات التهابی هیپوتالاموس و هیپوفیز و نیز اعمال جراحی بر روی هیپوتالاموس یا هیپوفیز، ایجاد می‌شود. این حالت گاهی اوقات به طور خود به خود (ایدیوپاتیک) و در غیاب اختلال زمینه‌ای رخ می‌دهد. دیابت بی‌مزه ناشی از کمبود ADH، دیابت بی‌مزه مرکزی نام گرفته است، تا اینکه از دیابت بی‌مزهٔ نفروژنیک که ناشی از عدم پاسخ‌دهی لوله‌های کلیوی به ADH در گردش می‌باشد، متمایز گردد. تظاهرات بالینی هر دو بیماری شبیه هم بوده و شامل دفع حجم زیادی از ادرار رقیق با وزن مخصوص به طور نامتناسب پایین، می‌باشد. سدیم و اسمولالیت سرم به علت اتلاف بیش از حد آب آزاد از کلیه افزایش می‌یابد که منجر به تشنگی و پرنوشی (پلی‌دیپسی) می‌شود. بیمارانی که قادر به نوشیدن آب هستند، عمدتاً اتلاف ادراری را جبران می‌کنند. بیماران ناتوان، بستری یا به هر دلیل محروم از آب ممکن است دچار اتاسیون مرگ بار شوند.

در سندرم ترشح نامتناسب ADH (SIADH)، ADH مازاد به واسطهٔ تعدادی از اختلالات خارج و داخل مجموعه‌ای ایجاد می‌شود. این امر سبب باز جذب مقادیر بیش از حد آب آزاد و در نتیجه هیپوناترمی می‌شود. شایع‌ترین علل SIADH شامل ترشح ADH اکتوپیک توسط نئوپلاسم‌های بدخیم (به خصوص کارسینوم‌های سلول کوچک ریه)، بیماری‌های غیرنئوپلاستیک ریه و آسیب موضعی به هیپوتالاموس و یا نوروهیپوفیز است. عمدهٔ تظاهرات بالینی SIADH عبارتند از: هیپوناترمی، ادم مغزی و سوء عملکرد نورولوژیک حاصله. با اینکه آب تام بدن افزایش می‌یابد، حجم خون طبیعی باقی می‌ماند و ادم محیطی ایجاد نمی‌شود.

ویژه در بیمارانی است که دچار خونریزی چشمگیر و کاهش فشار خون در دورهٔ حوالی زایمان می‌شوند. چون هیپوفیز خلفی خون خود را مستقیماً از شاخه‌های شریانی دریافت می‌کند، در این شرایط کمتر مستعد آسیب ایسکمیک است و در نتیجه معمولاً آسیب نمی‌بیند. نکرور هیپوفیزی مهم از نظر بالینی ممکن است در شرایط دیگری از جمله انعقاد داخل عروقی منتشر، کم‌خونی سلول داسی شکل، افزایش فشار داخل جمجمه‌ای، آسیب تروماتیک و شوک به هر علت نیز ایجاد شود. غده باقی‌مانده چروکیده و دارای اسکار می‌شود.

- حذف هیپوفیز از طریق جراحی یا پرتوتابی
- سایر علل ناشایع‌تر کم‌کاری هیپوفیز قدامی شامل ضایعات التهابی مثل سارکوئیدوز یا سل، تروما و نئوپلاسم‌های متاستاتیک درگیر کنندهٔ هیپوفیز می‌باشند.

تظاهرات بالینی کم‌کاری هیپوفیز قدامی به هورمون‌های اختصاصی کاهش یافته بستگی دارد. کودکان ممکن است در نتیجهٔ کمبود هورمون رشد دچار نارسایی رشد (کوئولگی هیپوفیزی) شوند. کمبود گنادوتروپین یا هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) منجر به آمنوره و ناباروری در زنان و کاهش میل جنسی، ناتوانی جنسی و از دست دادن موهای عانه و زیر بغل در مردان می‌شود. کمبودهای TSH و ACTH به ترتیب منجر به نشانه‌های کم‌کاری تیروئید و کم‌کاری آدرنال می‌شوند و بعداً در همین فصل بحث خواهند شد. کمبود پرولاکتین منجر به نارسایی شیردهی پس از زایمان می‌شود. هیپوفیز قدامی همچنین منبعی سرشار از MSH است که از همان مولکول پیش‌سازی که ACTH را تولید می‌کند، ساخته می‌شود. از این رو یکی از تظاهرات کم‌کاری هیپوفیز، رنگ پریدگی به خاطر از دست دادن اثرات تحریکی MSH بر روی ملانوسیت‌هاست.

سندرم‌های هیپوفیز خلفی

هیپوفیز خلفی یا نورو هیپوفیز از سلول‌های گلیال تغییر یافته (اصطلاحاً پیتوسیت) و زواید آکسونی مشتق از تنهٔ سلول‌های عصبی در هسته‌های سوپراپتیک و پاراونتریکلر هیپوتالاموس تشکیل شده است. نورون‌های هیپوتالاموسی دو پپتید تولید می‌کنند: هورمون آنتی‌دیورتیک (ADH) و اکسی‌توسین. این هورمون‌ها در پایانه آکسونی در نوروهیپوفیز ذخیره شده و در پاسخ به محرک‌های مناسب به درون گردش خون رها می‌گردند. اکسی‌توسین انقباض عضله صاف در رحم باردار و عضلات صاف احاطه کنندهٔ مجاری شیری غدد پستان را تحریک می‌کند.

تیروئید

گیرنده می شود که به عناصر پاسخ هورمون تیروئید^(۱) ($TREs$) در ژن های هدف متصل شده و رونویسی آنها را تنظیم می کند. هورمون تیروئید اثرات سلولی مختلفی دارد که عبارتند از: تنظیم افزایشی کاتوبولیسم کربوهیدرات و چربی و تحریک تولید پروتئین در طیف وسیعی از سلول ها. نتیجه خالص این فرآیندها افزایش میزان متابولیسم پایه است.

بیشتر بیماری های تیروئید را می توان به روش های طبی و جراحی درمان کرد و به همین دلیل شناسایی آنها اهمیت دارد. این بیماری ها عبارتند از: حالتی که باعث افزایش ترشح هورمون های تیروئیدی می گردند (پرکاری تیروئید)، حالتی که باعث کمبود هورمون های تیروئیدی می شوند (کم کاری تیروئید) و ضایعات توده ای تیروئید. در ادامه ابتدا نتایج بالینی اختلال عملکرد تیروئید را شرح داده و سپس اختلالات مسبب این مشکلات را مورد بحث قرار می دهیم.

هیپر تیروئیدی (پرکاری تیروئید)

تیروتوکسیکوز یک وضعیت هیپرمتابولیک است که توسط افزایش سطح T_3 و T_4 آزاد در گردش خون ایجاد می شود. از آنجا که این حالت بیش از همه به علت پرکاری غده تیروئید ایجاد می شود، اغلب به آن هیپر تیروئیدی اطلاق می گردد. با این حال، در بعضی حالات، افزایش سطح هورمون ها به جای پرکاری غده مربوط به رهاسدن بیش از حد هورمون تیروئید تشکیل شده از قبل (مانند تیروئیدیت) یا با منشأ خارج تیروئیدی است (جدول ۱۹-۲). از این رو به بیان دقیق تر هیپر تیروئیدی تنها یک دسته (هر چند که شایع ترین دسته) از تیروتوکسیکوز را تشکیل می دهد. علیرغم این توضیحات ما روش متداول استفاده از تیروتوکسیکوز و هیپر تیروئیدی به جای هم را دنبال خواهیم کرد.

تظاهرات بالینی تیروتوکسیکوز واقعاً متنوع هستند و شامل تغییرات قابل انتساب به وضعیت هیپرمتابولیک ناشی از مقادیر بیش از حد هورمون تیروئید و نیز تظاهرات مربوط به فعالیت بیش از حد دستگاه عصبی سمپاتیک می باشند:

- نشانه های عمومی: پوست بیماران تیروتوکسیک تمایل دارد که نرم، گرم و قرمز باشد. عدم تحمل به گرما و تعریق بیش از حد متداول هستند. افزایش فعالیت سمپاتیک و

غده تیروئید از دو لوب حجیم طرفی که توسط قسمت نسبتاً باریکی به نام ایسم به هم متصل شده اند، تشکیل شده و معمولاً در زیر و جلوی حنجره قرار دارد. به لحاظ جنین شناسی این غده از بیرون زدگی اپی تلیوم حلقی در حال تکامل ایجاد می شود که از فورامن سکوم در قاعده زبان به جایگاه طبیعی خود در جلوی گردن نزول می کند. این طرح نزول، حضور اتفاقی بافت تیروئید نابجا را توجیه می نماید که شایع تر از همه در قاعده زبان (تیروئید زبانی) یا در سایر نقاط گردن، بالاتر از جایگاه طبیعی آن قرار دارد.

تیروئید دارای دو لوب و هر لوب حاوی ۲۰ تا ۴۰ فولیکول با پراکندگی یکنواخت می باشد. فولیکول ها ممکن است یک شکل باشند یا اندازه های متفاوتی داشته باشند. آنها توسط سلول های پوششی مکعبی تا استوانه ای کوتاه مفروش شده و با تیروگلوبولین پر شده اند. تیروگلوبولین پروتئین یددار پیش ساز هورمون فعال تیروئیدی می باشد. در پاسخ به عوامل تروفیک هیپوتالاموس، TSH (تیروتروپین) توسط سلول های تیروتروف هیپوفیز قدامی به داخل گردش خون آزاد می شود. اتصال TSH به گیرنده اش بر روی سلول های پوششی فولیکول های تیروئید باعث فعال شدن و تغییرات ساختمانی گیرنده شده و امکان اتصال آن به پروتئین G تحریکی را فراهم می آورد (شکل ۵-۱۹). فعال شدن پروتئین G در نهایت باعث افزایش سطح داخل سلولی cAMP شده که از طریق پروتئین کینازهای وابسته به cAMP، تولید و ترشح هورمون تیروئید را تحریک می کند. سلول های پوششی فولیکول های تیروئید، تیروگلوبولین را به تیروکسین (T_4) و به مقدار کمتر به تری یدو تیرونین (T_3) تبدیل می کنند. T_4 و T_3 به داخل گردش خون سیستمیک رهاسده و در آنجا بیشتر این پپتیدها به صورت برگشت پذیر به پروتئین های پلاسمایی موجود در گردش خون از قبیل گلوبولین متصل شونده به T_4 ، متصل شده و توسط آنها به بافت های محیطی منتقل می شوند. پروتئین های اتصال غلظت سرمی T_3 و T_4 غیرمتصل (آزاد) را در محدوده باریکی حفظ می کنند و این اطمینان را ایجاد می کنند که هورمون به راحتی در دسترس بافت ها قرار می گیرد. در بافت های محیطی اکثریت T_4 آزاد ید از دست داده و به T_3 تبدیل می گردد. تمایل T_3 برای اتصال گیرنده های هسته ای هورمون تیروئید در سلول های هدف ده برابر بیش از T_4 بوده و به صورت متناسب فعالیت بیشتری نیز دارد. تعامل هورمون تیروئید با گیرنده های هسته ای هورمون تیروئید (TR) باعث تولید مجموعه هورمون-

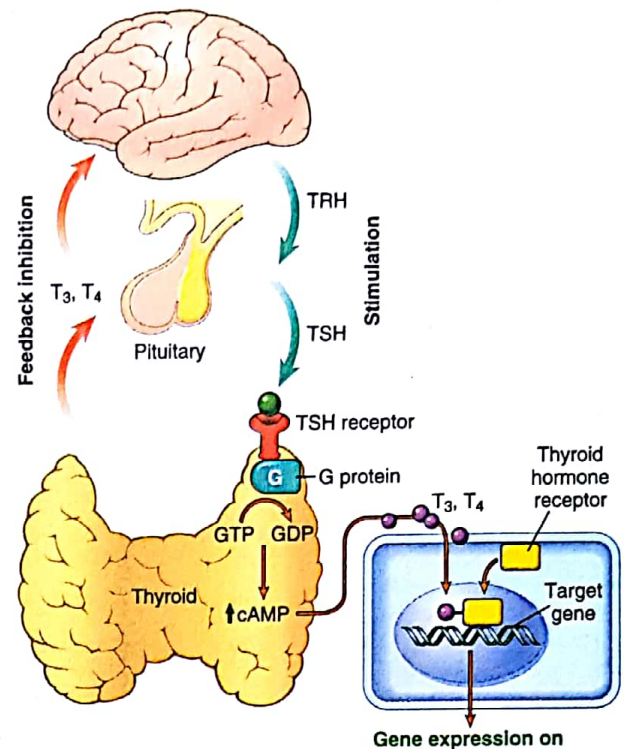
1- thyroid hormone response elements

جدول ۱۹-۲. علل تیروتوکسیکوز

همراه با هیپرتیروئیدی
اولیه
هیپرپلازی منتشرسمی (بیماری گریوز) گوآتر مولتی ندولر پرکار (سمی) آدنوم پرکار (سمی) هیپرتیروئیدی القاشده با ید
ثانویه
آدنوم هیپوفیزی مترشح TSH (نادر)*
عدم همراهی با هیپرتیروئیدی
تیروئیدیت گرانولوماتوز (دوکرون) (دردناک) تیروئیدیت لنفوسیتیک تحت حاد (بدون درد) اشتروماواری (تراتوم تخمدانی دارای تیروئید) تیروتوکسیکوز ساختگی (مصرف تیروکسین برون زاد)

TSH: هورمون محرک تیروئید

* همراه با افزایش TSH، تمام علل دیگر تیروتوکسیکوز با کاهش TSH همراهند.



شکل ۵-۱۹. هومئوستاز در محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تیروئید و سازوکارهای عملکرد هورمون های تیروئید. ترشح هورمون های تیروئید (T3 و T4) توسط عوامل تروپیکی که از هیپوتالاموس و هیپوفیز قدامی ترشح می شوند، کنترل می گردد. کاهش سطح T3 و T4 آزاد شدن هورمون مترشح تیروتروپین (TRH) از هیپوتالاموس و هورمون محرک تیروئید (TSH) از هیپوفیز قدامی را تحریک کرده و باعث افزایش سطح T3 و T4 می شود. در عوض افزایش سطح T3 و T4، ترشح TRH و TSH را سرکوب می نماید. این ارتباط را حلقه پس نورد منفی می نامند. TSH به گیرنده TSH بر روی سلول های پوششی فولیکول های تیروئید متصل شده و باعث فعال شدن پروتئین های G، آزاد شدن AMP حلقوی (cAMP) و تولید و آزاد شدن هورمون های تیروئید (T3 و T4) با واسطه cAMP می گردد. در بافت های محیطی، T3 و T4 با گیرنده هورمون تیروئید (TR) واکنش داده و کمپلکسی را ایجاد می کند که به هسته منتقل شده و به عناصر پاسخ تیروئیدی (TREs) بر روی ژن های هدف اتصال می یابد و رونویسی را آغاز می کند.

هیپرمتابولیسم، علی رغم افزایش اشتها منجر به کاهش وزن می شوند.

- گوارشی: تحریک روده منجر به افزایش حرکت، سوء جذب و اسهال می شود.
- قلبی: تپش قلب و تاکی کاردی متداول هستند. بیماران مسن ممکن است به علت بدتر شدن بیماری قلبی پیشین، دچار نارسایی احتقانی قلب شوند.

- عصبی عضلانی: بیماران غالباً از عصبی بودن، ترمور (لرزش) و تحریک پذیری شاکی هستند. نزدیک به ۵۰٪ موارد دچار ضعف عضلانی پروگزیمال می شوند (میو پاتی تیروئیدی).
- تظاهرات چشمی: نگاه باز و خیره و تأخیر پلک^(۱) به علت تحریک بیش از حد سمپاتیک عضله بالا برنده پلک فوقانی دیده می شود (شکل ۶-۱۹). با این حال، افتالموپاتی تیروئیدی واقعی همراه با پروپتوز (بیرون زدگی چشم) خصوصیتی است که تنها در بیماری گریوز مشاهده می گردد (بعداً بحث شده است).
- از واژه طوفان تیروئیدی^(۲) برای نشان دادن وقوع ناگهانی هیپرتیروئیدی شدید استفاده می شود. این حالت که بیش از همه در بیماران مبتلا به بیماری گریوز رخ می دهد احتمالاً ناشی از افزایش حاد سطح کاتهکولامین است که در طی استرس ممکن است مشاهده شود. طوفان تیروئیدی یک اورژانس پزشکی است: بدون درمان تعداد قابل توجهی از بیماران به علت آریتمی های قلبی خواهند مرد.
- هیپرتیروئیدی آپاتیک به تیروتوکسیکوزی که در افراد مسن رخ می دهد اطلاق می شود که در این افراد خصوصیات مشخص افزایش هورمون تیروئید که در

1- Lid lag

2- Thyroid storm

هیپوتیروئیدی

هیپوتیروئیدی توسط هرگونه اختلال ساختاری یا عملکردی که تولید سطوح طبیعی هورمون تیروئید را مختل سازد، ایجاد می شود. همانند هیپرتیروئیدی، این اختلال گاهی اوقات به گروه های اولیه و ثانویه بسته به اینکه هیپوتیروئیدی از ناهنجاری داخلی در تیروئید یا بیماری هیپوتالاموسی یا هیپوفیزی منشأ گیرد، تقسیم می شود (جدول ۳-۱۹). در سراسر جهان شایع ترین علت هیپوتیروئیدی کمبود ید در رژیم غذایی است (قسمت بعدی را ببینید)، در حالی که در اکثر کشورهای توسعه یافته، علل خودایمنی شایع ترند. نقایص ژنتیکی که خود تیروئید را تحت تأثیر قرار می دهند (دیس ژنزی تیروئید) یا تولید هورمون های تیروئیدی را مختل می کنند (گواتر دیس هورمونوزنتیک) نسبتاً نادر هستند.

تظاهرات بالینی هیپوتیروئیدی شامل کرتینیسم و میگزدم می باشند.

- کرتینیسم به هیپوتیروئیدی اطلاق می شود که در شیرخوارگی یا اوایل کودکی ایجاد شود. در گذشته این اختلال در نواحی از جهان که در آنها کمبود تغذیه ای ید اندمیک می باشد، شامل نواحی کوهستانی مثل هیمالیا و آند نسبتاً متداول بود (کرتینیسم اندمیک). این اختلال به علت تکمیل سازی گسترده غذاها با ید بسیار کمتر شده است. در مقابل، نقایص آنزیمی که تولید هورمون های تیروئیدی را مختل می کنند سبب کرتینیسم تک گیر می شوند. خصوصیات بالینی کرتینیسم شامل اختلال در رشد سیستم اسکلتی و دستگاه عصبی مرکزی، همراه با عقب ماندگی ذهنی شدید، قامت کوتاه، نمای خشن صورت، زبان برجسته (بیرون زده) و فتق نافی است. به نظر می رسد شدت عقب ماندگی ذهنی در کرتینیسم مستقیماً تحت تأثیر زمانی است که کمبود ید در رحم رخ می دهد. هورمون های مادری از جمله T_3 و T_4 به طور طبیعی از جفت می گذرند و برای رشد مغز جنین ضروری هستند. چنانچه کمبود هورمون های تیروئید مادری قبل از تشکیل غده تیروئید جنین وجود داشته باشد، عقب ماندگی ذهنی شدید است. در مقابل، کاهش هورمون های تیروئید مادری در اواخر حاملگی، پس از اینکه تیروئید جنین تشکیل شد، اجازه رشد طبیعی مغز را می دهد.

- هیپوتیروئیدی در کودکان بزرگتر و بالغین منجر به حالتی به نام میگزدم می شود. میگزدم یا بیماری Gull، ابتدا در ۱۸۷۳ توسط سر ویلیام گال در مقاله ای که راجع به «وضعیت شبه کرتینی» در بزرگسالان ارائه کرده بود، به



شکل ۶-۱۹. بیمار مبتلا به هیپرتیروئیدی. چشمان باز با نگاه خیره ناشی از افزایش فعالیت دستگاه عصبی سمپاتیک، یکی از ویژگی های کلاسیک این اختلال است. در بیماری گریوز (یکی از مهم ترین علل هیپرتیروئیدی) تجمع بافت همبند شل پشت اربیت باعث افزایش برجستگی ظاهری چشم ها می شود.

بیماران جوان تر دیده می شود مخفی می ماند. هیپرتیروئیدی در این بیماران اغلب در حین بررسی آزمایشگاهی از نظر کاهش وزن توجیه نشده یا بدتر شدن بیماری قلبی عروقی تشخیص داده می شود.

تشخیص هیپرتیروئیدی براساس علائم بالینی و اطلاعات آزمایشگاهی است. اندازه گیری غلظت TSH سرمی مفیدترین آزمایش غربالگری منفرد برای هیپرتیروئیدی می باشد، زیرا سطح TSH حتی در اولین مراحل، در هنگامی که بیماری ممکن است هنوز تحت بالینی باشد کاهش می یابد. در موارد نادری از هیپرتیروئیدی مربوط به هیپوفیز یا هیپوتالاموس (ثانویه)، سطح TSH طبیعی یا افزایش یافته است. مقدار پایین TSH معمولاً با T_4 آزاد بالا همراه است. در تعداد اندکی از بیماران، هیپرتیروئیدی عمدتاً از افزایش سطح T_3 در گردش ناشی می شود (توکسیکوز T_3). در این موارد سطح T_4 آزاد ممکن است کاهش یابد و اندازه گیری مستقیم T_3 سرمی ممکن است سودمند باشد. هرگاه تشخیص تیروتوکسیکوز توسط سطح سرمی TSH و هورمون تیروئیدی آزاد تأیید شود، اندازه گیری برداشت ید رادیواکتیو توسط غده تیروئید اغلب در تعیین علت ارزشمند است. برای مثال در چنین اسکنی ممکن است افزایش برداشت منتشر (در کل غده) در بیماری گریوز، افزایش برداشت در یک ندول منفرد در آدنوم توکسیک یا کاهش برداشت در تیروئیدیت وجود داشته باشد.

تیروئیدیت

تیروئیدیت یا التهاب غده تیروئید شامل گروهی از اختلالات متنوع است که مشخصه آنها شکلی از التهاب تیروئید می باشد. این بیماری ها شامل شرایطی هستند که باعث بیماری حاد همراه با درد شدید تیروئید می شوند (مثل تیروئیدیت عفونی، تیروئیدیت گرانولومایی [دوکورون]) و نیز اختلالاتی که التهاب مختصری داشته و بیماری خود را عمدتاً با اختلال عملکرد تیروئید نشان می دهد (تیروئیدیت لنفوسیتی تحت حاد (بدون درد) و تیروئیدیت فیبروزی (ریدل)). تمرکز این بخش بر روی برخی از انواع شایع تر و از نظر بالینی قابل توجه تر تیروئیدیت از جمله (۱) تیروئیدیت هاشیموتو (یا تیروئیدیت لنفوسیتی مزمن)، (۲) تیروئیدیت گرانولوماتوز (دوکورون) و (۳) تیروئیدیت لنفوسیتی تحت حاد می باشد.

تیروئیدیت لنفوسیتی مزمن (هاشیموتو)

تیروئیدیت هاشیموتو شایع ترین علت کم کاری تیروئید در مناطقی از جهان است که کمبود ید وجود ندارد. این بیماری با نارسایی تدریجی تیروئید ناشی از تخریب خود ایمنی آن مشخص می شود و در بین سنین ۴۵ تا ۶۵ سال بیشترین شیوع را داشته، در زنان بیش از مردان دیده می شود. نسبت ابتلای زن به مرد از ۱۰ به ۱ تا ۲۰ به ۱ می باشد. گرچه این بیماری بیشتر زنان مسن تر را مبتلا می کند، ولی ممکن است در بچه ها نیز دیده شود و یکی از علل مهم گواتر غیراندیمیک در کودکان است.

پاتوژنز

تیروئیدیت هاشیموتو در اثر شکست تحمل خودی نسبت به اتوانتی ژن های تیروئید ایجاد می شود (فصل ۴). بنابراین اتوانتی بادی های در گردش علیه آنتی ژن های تیروئید در اکثریت این بیماران وجود دارند و در این افراد کاهش پیش رونده سلول های پوششی تیروئیدی (تیروسیت ها) و جایگزینی این سلول ها با ارتشاح سلول های تک هسته ای و فیبروز رخ می دهد. وقایع تحریک کننده ای که سبب شکست تحمل خودی می شوند به خوبی شناخته نشده اند ولی مکانیسم های ایمونولوژیک متعددی ممکن است در آسیب تیروسیت ها نقش داشته باشند (شکل ۷-۱۹). این مکانیسم ها عبارتند از:

- مرگ سلول با واسطه سلول T سیتوتوکسیک $CD8^+$: سلول های T سیتوتوکسیک $CD8^+$ می توانند سبب تخریب تیروسیت ها شوند.

جدول ۳-۱۹. علل هیپوتیروئیدی

اولیه

اختلالات تکاملی نادر (دیس ژنزی تیروئید): جهش در FOXE1, PAX8
نقایص مادرزادی بیوسنتز (گواتر دیس هورمونوتیک)*
پس از برداشتن غده تیروئید
جراحی، درمان با ید رادیواکتیو یا پرتوتابی خارجی
هیپوتیروئیدی خودایمنی
تیروئیدیت هاشیماتو*
کمبود ید*
داروها (لیتیم، یدیدها، P- آمینوسالیسیلیک اسید)*

ثانویه (مرکزی)

نارسایی هیپوفیز
نارسایی هیپوتالاموس (ناشایع)
* همراه با بزرگ شدن تیروئید («هیپر تیروئیدی گواتری»). تیروئیدیت هاشیموتو و هیپوتیروئیدی پس از تخریب مسؤول اکثر موارد هیپوتیروئیدی در کشورهای توسعه یافته می باشند.
FOXE1: ژن forkhead box E1
PAX8: ژن paired box 8

سوء عملکرد تیروئید مرتبط شد. تظاهرات میگزدم شامل آپاتی فراگیر و کندی ذهن است، که در مراحل اولیه بیماری ممکن است افسردگی را تقلید نماید. بیماران مبتلا به میگزدم بی علاقه اند، عدم تحمل به سرما داشته و اغلب چاق هستند. ادم سرشار از موکوپلی ساکارید در پوست، بافت زیر جلدی و شماری از نواحی احشایی تجمع یافته و با پهن شدن و خشن شدن چهره، بزرگ شدن زبان و بهم شدن صدا همراه است. حرکات روده ای کاهش یافته و منجر به یبوست می شود. افیورن پریکاردی متداول است. در مراحل دیرتر قلب بزرگ می شود و نارسایی قلبی ممکن است عارض شود.

ارزیابی آزمایشگاهی نقش حیاتی در تشخیص هیپوتیروئیدی مشکوک ایفا می کند. همانند هیپر تیروئیدی اندازه گیری سطح سرمی TSH حساس ترین آزمون غربالگری برای این اختلال است. سطح TSH در هیپوتیروئیدی اولیه به علت از دست رفتن مهار پس نورد تولید TRH و TSH به ترتیب توسط هیپوتالاموس و هیپوفیز افزایش می یابد. سطح TSH در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی به علت بیماری اولیه هیپوتالاموسی یا هیپوفیزی افزایش نمی یابد. سطح T_4 در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی (با هر منشأ که باشد) کاهش می یابد.

سیر بالینی

تیروئیدیت هاشیموتو به صورت بزرگ شدن بدون درد تیروئید، معمولاً همراه با درجانی از کم کاری تیروئید مورد توجه بالینی قرار می گیرد. این بیماری اغلب در زنان میانسال دیده می شود. بزرگ شدن غده معمولاً منتشر و قرینه است ولی در بعضی موارد به صورت موضعی بوده و شک به نئوپلاسم را برمی انگیزد. در سیر بالینی معمول، کم کاری تیروئید به تدریج ایجاد می شود. البته در بعضی موارد، در ابتدا تیروئیتیکوز موقتی وجود دارد، که ناشی از تخریب فولیکول های تیروئیدی و آزاد شدن ثانویه هورمون های تیروئید می باشد ("هاشی توکسیکوز"). در این مرحله، سطح سرمی T_4 و T_3 آزاد افزایش و TSH کاهش یافته و جذب ید رادیواکتیو نیز کم می شود. به دنبال ایجاد هیپوتیروئیدی، سطوح T_4 و T_3 به صورت پیشرونده افت می کند که این حالت با افزایش جبرانی TSH همراه است. مبتلایان به تیروئیدیت هاشیموتو اغلب دارای بیماری های خود ایمن دیگری نیز بوده و خطر بالاتری جهت ایجاد لنفوم غیر هوچکین سلول B دارند (فصل ۱۱) که به طور نمادین در داخل غده تیروئید ایجاد می شود. ارتباط بین بیماری هاشیماتو و سرطان های اپی تلیال تیروئید مورد مناقشه است. برخی مطالعات ریخت شناسی و مولکولی این بیماری را به عنوان زمینه ساز کارسینوم پاپیلری مطرح کرده اند.

تیروئیدیت گرانولومایی تحت حاد (دوکرون)

تیروئیدیت گرانولومایی تحت حاد که تیروئیدیت دوکرون^(۲) نیز نامیده می شود، در مقایسه با بیماری هاشیموتو شیوع کمتری دارد. این بیماری بین سنین ۳۰ و ۵۰ سال بیشترین شیوع را داشته و همانند سایر اشکال تیروئیدیت در زنان بیش از مردان دیده می شود. این عقیده وجود دارد که تیروئیدیت تحت حاد ناشی از یک عفونت ویروسی بوده یا یک فرآیند التهابی بعد از عفونت ویروسی است. اکثر بیماران سابقه عفونت تنفسی فوقانی را درست قبل از شروع تیروئیدیت دارند. برخلاف بیماری خودایمنی تیروئید پاسخ ایمنی باعث تداوم خود نشده و در نتیجه این فرآیند محدود است.

ریخت شناسی

غده تیروئید سفت و دارای کپسولی سالم است که ممکن است به صورت یک طرفه یا دوطرفه بزرگ شود. از نظر

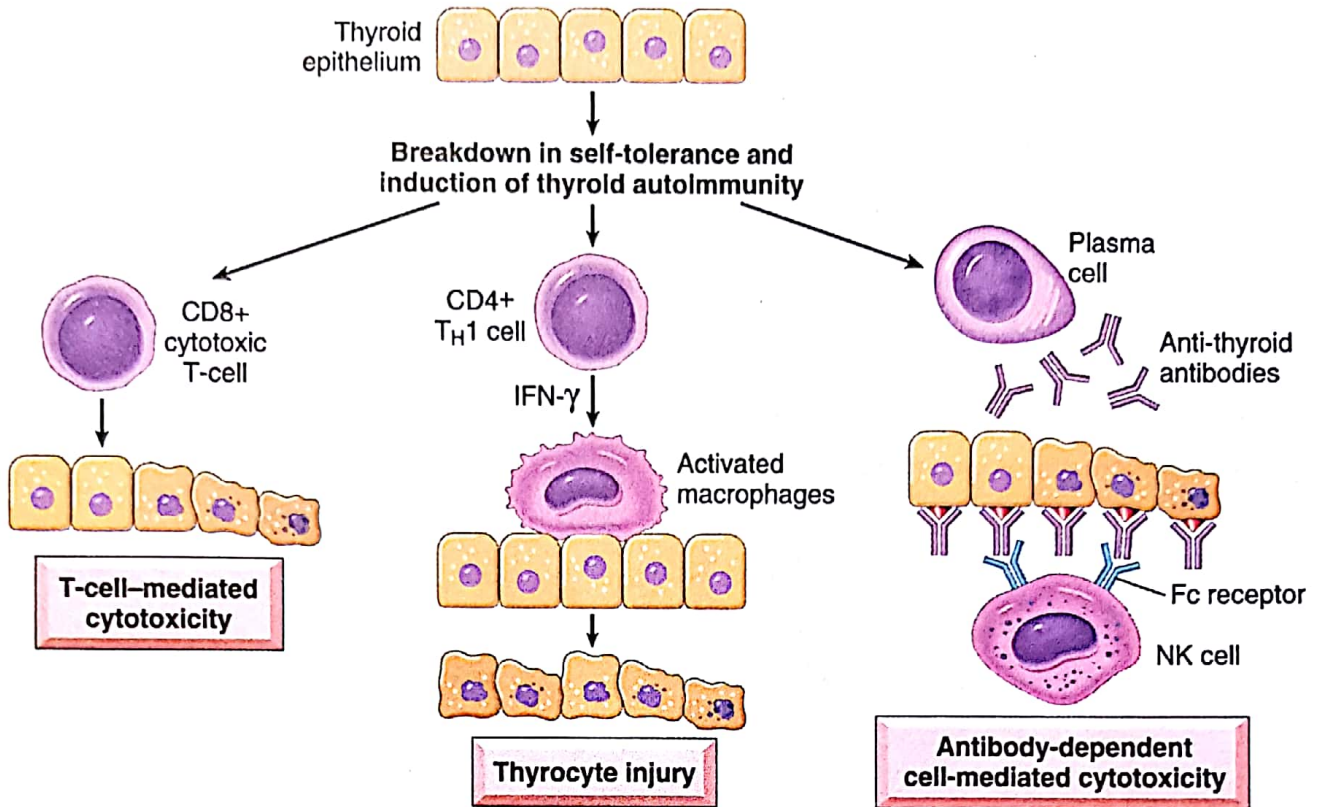
● مرگ سلول با واسطه سیتوکاین: فعالیت بیش از حد سلول های T سبب تولید سیتوکاین های التهابی نظیر اینترفرون γ در تیروئید می شود. در نتیجه ماکروفاژها فراخوانده شده و فعال می شوند و به فولیکول ها آسیب می رسانند.

● اتصال آنتی بادی های ضد تیروئیدی (آنتی بادی های آنتی تیروگلوبولین و آنتی تیروئید پراکسیداز) و به دنبال آن سیتوتوکسیسیته وابسته به سلول با واسطه آنتی بادی (فصل ۴).

یک جزء ژنتیکی قابل توجه در پاتوژنز این بیماری وجود دارد، زیرا میزان وقوع همزمان بیماری در دوقلوهای مونوزیگوت ۴۰٪ است و حدود ۵۰٪ از خواهرها و برادرهای بدون علامت افراد مبتلا، آنتی بادی های ضد تیروئیدی در گردش خون خود دارند. افزایش استعداد ابتلا به تیروئیدیت هاشیماتو با پلی مورفیسم در چندین ژن تنظیم کننده ایمنی در ارتباط است که مهم ترین آنها ژن «آنتی ژن ۴ مرتبط با لنفوسیت T سیتوتوکسیک» (CTLA4) می باشد. این ژن یک تنظیم کننده منفی عملکرد سلول T را کد می کند (فصل ۴).

ریخت شناسی

تیروئید معمولاً به صورت منتشر و قرینه بزرگ می شود. البته در بعضی بیماران بزرگ شدن موضعی تیروئید نیز دیده می شود. سطح مقطع آن رنگ پریده، خاکستری - خرمایی رنگ است و قوام آن سفت و گاهی اوقات شکننده می باشد. در بررسی میکروسکوپی ارتشاح گسترده سلول های التهابی تک هسته ای شامل لنفوسیت های کوچک، پلاسماسل ها و مراکز زایگر خوب شکل گرفته، دیده می شود (شکل ۸-۱۹). فولیکول های تیروئید آتروفیک شده و در بسیاری مناطق به وسیله سلول های پوششی مفروش شده اند، که به دلیل وجود سیتوپلاسم فراوان ائوزینوفیلیک و گرانولر به نام سلول های اکسی فیل یا هر تل^(۱) شناخته می شوند. این امر یک پاسخ متابلاستیک سلول های پوششی فولیکولی طبیعی مکعبی کوتاه به آسیب مداوم است. از لحاظ فراساختاری، سلول های هر تل با حضور میتوکندری های متعدد برجسته مشخص می شوند. بافت همبند بینابینی افزایش یافته و ممکن است به مقدار فراوانی وجود داشته باشد. با شیوع کمتر، تیروئید به دلیل فیروز گسترده تر، کوچک و آتروفیک می شود (نوع فیروزان). برخلاف تیروئیدیت ریدل، فیروز از کپسول غده تجاوز نمی کند.

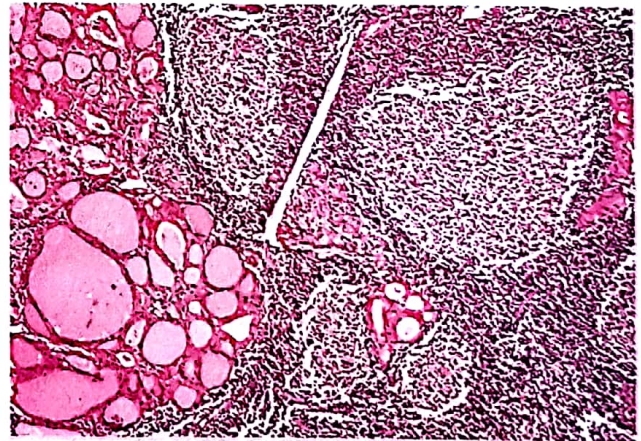


شکل ۷-۱۹. پاتوژنز تیروئیدیت هاشیموتو: شکست تحمل ایمنی نسبت به اتوآنتی‌ژن‌های تیروئید با ارتشاح سلول‌های T سیتوتوکسیک، افزایش موضعی سیتوکاین‌ها یا سیتوتوکسیسیته با واسطه آنتی‌بادی سبب تخریب خودایمنی پیش‌رونده تیروئید می‌شود.

جای خود را به لنفوسیت‌ها، پلاسماسل‌ها و ماکروفاژها می‌دهند. کولوئید خارج شده یک واکنش گرانولومایی را آغاز می‌کند که دارای سلول‌های غول‌آسای فراوانی است که گاهی اوقات حاوی قطعاتی از کولوئید می‌باشند. التهاب با تحلیل التهاب و فیبروز ایجاد می‌شود.

ویژگی‌های بالینی

شروع این شکل تیروئیدیت اغلب حاد بوده و با درد گردن (مخصوصاً در زمان بلع)، تب، بی‌حالی و بزرگی متغیر تیروئید مشخص می‌شود. همانند سایر اشکال تیروئیدیت به دلیل تخریب فولیکول‌های تیروئیدی و رهاسدن مقدار زیادی هورمون تیروئیدی، ممکن است پرکاری گذرای تیروئید روی دهد. تعداد گلبول‌های سفید و سرعت رسوب اریتروسیت‌ها افزایش یافته است. با پیشرفت بیماری و تخریب غده یک مرحله هیپوتیروئیدی گذرا ایجاد می‌شود. این وضعیت خود به خود محدود شده و اکثر بیماران در طی ۶ تا ۸ هفته به وضعیت کارکرد طبیعی تیروئید (یوتیروئیدی) برمی‌گردند.



شکل ۸-۱۹. تیروئیدیت هاشیموتو. پارانشیم تیروئید حاوی ارتشاح متراکم لنفوسیتی با مراکز زایا می‌باشد. فولیکول‌های تیروئیدی باقی‌مانده به وسیله سلول‌های هر تل به شدت اتوزینوفیل مفروش شده‌اند.

بافت‌شناسی تخریب فولیکول‌های تیروئید مشاهده می‌شود و به دنبال نشت کولوئید موجود در فولیکول‌ها، ارتشاح سلول‌های چند هسته‌ای ایجاد می‌گردد که با گذشت زمان

تیروئیدیت لنفوسیتی تحت حاد

- تیروئیدیت گرانولومایی تحت حاد (دوکرون) یک بیماری خود به خود محدود شونده است که احتمالاً ثانویه به یک عفونت ویروسی می باشد و با درد و حضور التهاب گرانولومایی تیروئید مشخص می شود.
- تیروئیدیت لنفوسیتی تحت حاد یک بیماری خودمحدود شونده است که اغلب به دنبال حاملگی روی می دهد (تیروئیدیت پس از زایمان) این بیماری به صورت نمادین بدون درد بوده و با التهاب لنفوسیتی تیروئید مشخص می شود.

بیماری گریوز

در سال ۱۸۳۵، رابرت گریوز مشاهدات خود در مورد یک بیماری با «تپش قلب شدید و طولانی مدت در خانمها» که همراه با بزرگ شدن غده تیروئید بود گزارش نمود. بیماری گریوز شایع ترین علت هیپرتیروئیدی درون زاد است. این بیماری با تظاهرات سه گانه (تریاد) زیر مشخص می شود:

- تیروتوکسیکوز به علت بزرگ شدن منتشر و پرکاری تیروئید، در تمام موارد وجود دارد.
- افتالموپاتی ارتشاحی با اگزوفتالمی حاصله در حدود ۴۰٪ از بیماران نشان داده شده است.
- درموپاتی ارتشاحی موضعی (گاهی اوقات به نام میگزرم جلوی تیبیا نامیده می شود) در اندکی از بیماران دیده می شود.

اوج بروز بیماری گریوز ۲۰ تا ۴۰ سال است و زنان هفت برابر بیش از مردان گرفتار می شوند. گریوز یک بیماری بسیار شایع است که به نظر می رسد در ۱/۵ تا ۲/۰ درصد زنان در ایالات متحده وجود داشته باشد. عوامل ژنتیکی در ایجاد این بیماری اهمیت دارند. میزان بروز بیماری گریوز در بین اعضای خانواده فرد بیمار افزایش یافته و میزان وقوع همزمان در بین دو قلوهای تک تخمی ۶۰٪ است. همانند سایر اختلالات خودایمنی، یک حساسیت ژنتیکی به بیماری گریوز همراه با حضور هاپلوتیپ های خاص HLA مخصوصاً HLA-DR3 و پلی مورفیسم در ژن های کدکننده گیرنده مهاری سلول T (CTLA-4) و فسفاتاز تیروزینی PTPN22 وجود دارد.

پاتوژنز

بیماری گریوز با شکست تحمل خودی نسبت به اتوانتی ژن های تیروئید مشخص می شود که مهم ترین

تیروئیدیت لنفوسیتی تحت حاد به نام تیروئیدیت «خاموش» یا «بدون درد» نیز معروف است. در گروهی از بیماران، بیماری بعد از بارداری ایجاد می شود (تیروئیدیت بعد از زایمان). اتیولوژی این بیماری احتمالاً خودایمنی است، زیرا آنتی بادی های ضد تیروئید در گردش خون اکثریت بیماران یافت می شوند. این بیماری اغلب در زنان میانسال و به صورت توده گردنی بدون درد یا تابلوی افزایش هورمون تیروئیدی تظاهر می کند. یک مرحله اولیه تیروتوکسیکوز وجود دارد (احتمالاً ثانویه به آسیب بافت تیروئید) و در ادامه در طی چند ماه بیمار به وضعیت یوتیروئید باز می گردد. در تعداد کمی از مبتلایان این وضعیت در نهایت به سمت کم کاری تیروئید پیشرفت می کند. به جز بزرگی قرینه و مختصر احتمالی، تیروئید در ظاهر طبیعی به نظر می رسد. نمای بافت شناسی شامل ارتشاح لنفوسیتی و مراکز زایای هیپرپلاستیک درون پارانشیم تیروئید می باشد.

سایر اشکال تیروئیدیت

تیروئیدیت ریدل^(۱)، اختلالی نادر با اتیولوژی ناشناخته است که با فیروز گسترده درگیرکننده تیروئید و ساختمان های مجاور آن در گردن مشخص می شود. ارزیابی بالینی نشانگر یک توده سفت و ثابت تیروئیدی مشابه نئوپلاسم تیروئید است. این بیماری ممکن است همراه با فیروز ایدیوپاتیک سایر نقاط بدن مثل خلف صفاق باشد. حضور آنتی بادی های ضد تیروئیدی موجود در گردش خون در بیشتر بیماران مطرح کننده علت خود ایمنی برای این بیماری است.

خلاصه

تیروئیدیت

- تیروئیدیت لنفوسیتی مزمن (هاشیموتو) شایع ترین علت کم کاری تیروئید در مناطقی است که سطح ید موجود در رژیم غذایی کافی است.
- تیروئیدیت هاشیموتو یک بیماری خود ایمنی است که با تخریب پیشرونده پارانشیم تیروئید، تغییر «سلول هرتل» و ارتشاح تک هسته ای (لنفوپلاسموسیتیک) با یا بدون فیروز گسترده مشخص می شود.
- مکانیسم های خود ایمنی متعددی مسؤول بیماری هاشیموتو هستند که عبارتند از: سیتوتوکسیسیتی با واسطه سلول های $CD8^+ T$ ، سیتوکاین ها ($IFN-\gamma$) و آنتی بادی های ضد تیروئید.

کارکرد تیروئید شوند. گاهی اوقات ممکن است بیماری گریوز و هاشیموتو با هم در یک خانواده مبتلا مشاهده شوند. جای تعجب نیست که یک هم پوشانی بافت شناسی نیز بین اختلالات خود ایمنی تیروئید وجود داشته باشد (مشخص ترین آنها ارتشاح برجسته سلول های لنفاوی درون تیروئید همراه با تشکیل مراکز زایا می باشد). در هر دو اختلال، بروز سایر بیماری های خود ایمنی مثل لوپوس اریتماتوی سیستمیک، انمی پرنیسیوز، دیابت نوع ۱ و بیماری آدیسون افزایش می یابد.

ریخت شناسی

در یک مورد نمادین از بیماری گریوز، غده تیروئید به علت وجود هیپر تروفی و هیپر پلازی منتشر سلول های پوششی فولیکولی تیروئید (معمولاً به صورت قرینه) بزرگ می شود. غده معمولاً صاف و نرم است و کپسول آن دست نخورده می باشد. از لحاظ میکروسکوپی سلول های پوشش فولیکولی در موارد درمان نشده بلند و استوانه ای هستند و نسبت به حالت عادی ازدحام بیشتری دارند. این ازدحام اغلب منجر به تشکیل پایپلاهای کوچکی می شود که به درون مجرای فولیکول برجسته می شوند (شکل ۹-۱۹). این پایپلاها، برخلاف موارد مربوط به کارسینوم پایپلری فاقد محور فیبری عروقی می باشند. کولوئید داخل مجرای فولیکول کم رنگ و دارای حواشی مضرس است. ارتشاح لنفاوی عمدتاً متشکل از سلول های T، با تعداد کمتر سلول های B و پلاسماسل های بالغ در سراسر بافت بینابینی وجود دارد. مراکز زایا متداول هستند.

تغییرات در بافت های خارج تیروئیدی شامل هیپر پلازی لنفاوی فراگیر می باشند. در بیماران مبتلا به افتالموپاتی، بافت های حده چشم به علت وجود گلیکوز آمینوگلیکان های آب دوست (هیدروفیل) ادماتو هستند. به علاوه، ارتشاح لنفوسیت ها (عمدتاً سلول های T) وجود دارد. عضلات حده چشم در ابتدا ادماتو بوده، اما ممکن است بعداً در سیر بیماری دچار فیبروز شوند. درموپاتی در صورت وجود، با ضخیم شدن درم به علت رسوب گلیکوز آمینوگلیکان ها و ارتشاح لنفوسیت ها مشخص می شود.

ویژگی های بالینی

تظاهرات بالینی بیماری گریوز همان موارد معمول در تمام اشکال تیروتوکسیکوز (قبلاً بحث شد) و نیز مواردی است که منحصرأ مربوط به بیماری گریوز هستند؛ هیپر پلازی منتشر تیروئید، افتالموپاتی و درموپاتی. میزان تیروتوکسیکوز در

آنها گیرنده TSH است. نتیجه این امر تولید اتوآنتی بادی های متعدد می باشد که عبارتند از:

- **ایمونوگلوبولین تحریک کننده تیروئید:** یک آنتی بادی از نوع IgG که به گیرنده TSH متصل شده و عملکرد TSH را تقلید می کند، باعث تحریک آدنیل سیکلاز و افزایش آزاد شدن هورمون های تیروئیدی می گردد. تقریباً تمام مبتلایان به بیماری گریوز مقادیر قابل شناسایی از این اتوآنتی بادی را دارند که برای بیماری گریوز نسبتاً اختصاصی است.

- **ایمونوگلوبولین های تحریک کننده رشد تیروئید:** این آنتی بادی ها نیز برضد گیرنده TSH بوده و در تکثیر سلول های پوششی فولیکولی تیروئید دخیل اند.

- **ایمونوگلوبولین های مهار کننده اتصال TSH:** این آنتی بادی های ضدگیرنده TSH مانع از اتصال TSH به گیرنده اش روی سلول های پوششی تیروئید می شوند و به این ترتیب، ممکن است واقعاً عملکرد تیروئید را مهار کنند. یافتن همزمان ایمونوگلوبولین های تحریکی و مهارری در سرم یک بیمار یافته نامعمولی نیست. این واقعیت توضیح می دهد که چرا بعضی مبتلایان به گریوز دچار دوره های خود به خودی هیپوتیروئیدی می شوند.

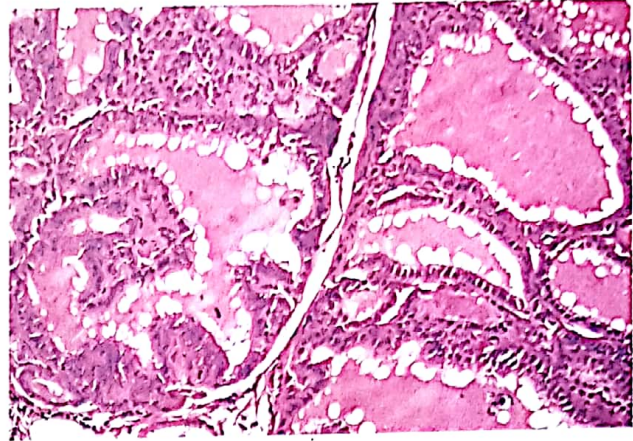
یک پدیده خود ایمنی با واسطه سلول T نیز در ایجاد افتالموپاتی ارتشاحی مشخصه بیماری گریوز دخیل است. در افتالموپاتی گریوز حجم بافت همبند پشت کره چشم و عضلات خارج چشمی افزایش می یابد. دلایل این افزایش عبارتند از: (۱) ارتشاح قابل توجه فضای پشت کره چشم به وسیله سلول های تک هسته ای و به صورت غالب سلول های T، (۲) ادم و تورم التهابی عضلات خارج چشمی، (۳) تجمع اجزاء بستر خارج سلولی مخصوصاً گلیکوز آمینوگلیکان های هیدروفیل از قبیل اسید هیالورونیک و کندروتئین سولفات و (۴) افزایش تعداد سلول های چربی (ارتشاح چربی). این تغییرات باعث جابجایی کره چشم به سمت جلو شده و به طور بالقوه با عملکرد عضلات خارج چشمی تداخل می کند.

اختلالات خود ایمنی تیروئید دارای طیفی هستند که در آن بیماری گریوز با افزایش کارکرد تیروئید در یک سر طیف قرار دارد و بیماری هاشیموتو با تظاهر به صورت هیپوتیروئیدی سوی دیگر این طیف را اشغال نموده است. گاهی اوقات پرکاری تیروئید بر روی تیروئیدیت هاشیموتوی قبلی اضافه می شود (هاشی توکسیکوز)، همچنین مبتلایان به گریوز نیز ممکن است به صورت خود به خودی دچار کاهش

خلاصه

بیماری گریوز

- بیماری گریوز شایع ترین علت هیپر تیروئیدی درون زاد بوده و با تریاد تیروتوکسیکوز، افتالموپاتی و درموپاتی مشخص می شود.
- بیماری گریوز یک بیماری خود ایمنی است که ناشی از اتوانتی بادی هایی بر ضد گیرنده TSH بوده که عملکرد TSH را تقلید می کنند و گیرنده های TSH روی سلول های پوششی تیروئید را فعال می سازند.
- تیروئید در بیماری گریوز با هیپرتروفی و هیپرپلازی منتشر فولیکول ها و ارتشاح لنفاوی مشخص می شود. رسوب گلیکوز آمینو گلیکان و ارتشاح لنفاوی مسئول ایجاد افتالموپاتی و درموپاتی هستند.
- یافته های آزمایشگاهی عبارتند از: افزایش سطح سرمی T_3 و T_4 آزاد و کاهش TSH.



شکل ۹-۱۹. بیماری گریوز. تیروئید دچار هیپرپلازی منتشر است. فولیکول ها توسط سلول های پوششی استوانه ای بلند که به درون مجرای فولیکول برجسته شده اند، مفروش شده اند. این سلول ها به صورت فعال، کولونید موجود در مرکز فولیکول را جذب کرده و باعث نمای «مضرس» در حاشیه کولونید می گردند.

گوآتر منتشر و مولتی ندولار

بزرگ شدن تیروئید یا گوآتر شایع ترین تظاهر بیماری تیروئید است. گوآتر منتشر و مولتی ندولار بیانگر اختلال در تولید هورمون های تیروئید بوده و اغلب ناشی از کمبود ید موجود در رژیم غذایی می باشد. اختلال در تولید هورمون تیروئید باعث افزایش جبرانی سطح TSH سرم می شود که این امر منجر به هیپرتروفی و هیپرپلازی سلول های فولیکولی تیروئید و در نهایت بزرگی واضح غده تیروئید می گردد. افزایش جبرانی توده دارای عملکرد غده می تواند بر کمبود هورمون غلبه کرده و وضعیت متابولیک یوتیروئید^(۱) را در اکثریت افراد فراهم نماید. اگر اختلال زمینه ای به اندازه کافی شدید باشد (مثلاً یک نقص مادرزادی در بیوسنتز)، ممکن است پاسخ های جبرانی برای غلبه بر اختلال تولید هورمون کافی نباشند و این حالت باعث هیپوتیروئیدی گوآتری^(۲) می شود. شدت بزرگی تیروئید با سطح و مدت زمان کمبود هورمون تیروئیدی متناسب است. توزیع گوآتر به دو صورت تک گیر و اندمیک می باشد.

- گوآتر اندمیک در نواحی جغرافیایی که در آنها خاک، آب و منابع غذایی حاوی سطح پایینی از ید می باشند، روی می دهد. واژه اندمیک هنگامی مورد استفاده قرار می گیرد که گوآتر در بیش از ۱۰٪ جمعیت یک منطقه خاص وجود داشته باشد. این وضعیت به خصوص در نواحی کوهستانی جهان از جمله هیمالیا و آند متداول است. با فراهم شدن

بیماران مختلف، متفاوت بوده و گاه ممکن است نسبت به سایر تظاهرات بیماری شدت کمتری داشته باشد. افزایش جریان خون در غده بیش فعال اغلب موجب یک بروئی قابل سمع می شود. فعالیت بیش از حد سمپاتیک سبب نگاه خیره باز و تأخیر پلکی مشخص می گردد. افتالموپاتی گریوز منجر به بیرون زدگی غیرطبیعی کره چشم (اگزوفتالموس) می شود. عضلات خارج چشمی اغلب ضعیف هستند. علی رغم درمان موفق تیروتوکسیکوز، ممکن است اگزوفتالموس پایدار بماند یا پیشرفت نماید و گاهی باعث آسیب قرنیه شود. درموپاتی ارتشاحی یا میگزدم جلوی تبیاً معمولاً در پوست روی ساق پا دیده می شود و به صورت افزایش ضخامت همراه با پوست ریزی و سفت شدن پوست مشخص می گردد. ضایعات پوستی ممکن است به صورت پاپول ها یا ندول های نسبتاً پیگمانته باشند و اغلب قوام پوست پرتقالی دارند. یافته های آزمایشگاهی در بیماری گریوز به صورت افزایش سطح سرمی T_4 و T_3 آزاد و کاهش TSH سرم می باشد. به دلیل تحریک مداوم فولیکول های تیروئید توسط ایمونوگلوبولین های محرک تیروئید (TSIs)، جذب ید رادیواکتیو، افزایش یافته و اسکن های ید رادیواکتیو جذب منتشر ید را نشان می دهند.

افتالموپاتی و درموپاتی ارتشاحی که در تیروتوکسیکوز ناشی از بیماری گریوز دیده می شود، همراهی ندارد.

گواتر مولتی ندولار عبارتست از غده چند لبوله و به صورت غیرقرینه بزرگ که ممکن است بسیار حجیم شود. در سطح برش، ندول های نامنظم حاوی مقادیر متغیری کولوئید ژلاتینی قهوه ای مشاهده می شود (شکل ۱۰A-۱۹). ضایعات قدیمی تر نواحی فیروز، خونریزی، کلسیفیکاسیون و تغییر کیستی را نشان می دهند. نمای میکروسکوپی شامل فولیکول های سرشار از کولوئید مفروش توسط سلول های پوششی مسطح غیرفعال و نواحی هیپرتروفی و هیپرپلازی سلول های پوششی فولیکولی همراه با تغییرات قهقرایی که قبلاً شرح داده شده اند، می باشد (شکل ۱۰B، ۱۹-۱۹).

ویژگی های بالینی

علائم بالینی برجسته گواتر همان مواردی هستند که توسط اثرات توده ای غده بزرگ شده، ایجاد می شوند. علاوه بر اثرات آشکار توده بزرگ گردنی بر زیبایی، گواتر ممکن است موجب انسداد راه هوایی، دیسفاژی و فشار بر عروق بزرگ گردنی و فوقانی قفسه سینه نیز بشود (که به آن سندرم ورید اجوف فوقانی می گویند). همان طور که ذکر شد یک ندول پرکار (سمی) ممکن است در داخل گواتر طول کشیده ایجاد شود و منجر به پرکاری تیروئید گردد. میزان بروز بدخیمی در گواتر مولتی ندولار طول کشیده پایین است (کمتر از ۵٪) ولی معادل صفر نمی باشد. نگرانی در مورد بدخیمی در گواترهایی که تغییر ناگهانی در اندازه شان پیدا می کنند یا علائم مربوطه را نشان می دهند (مثل خشونت صدا) وجود دارد.

نئوپلاسم های تیروئید

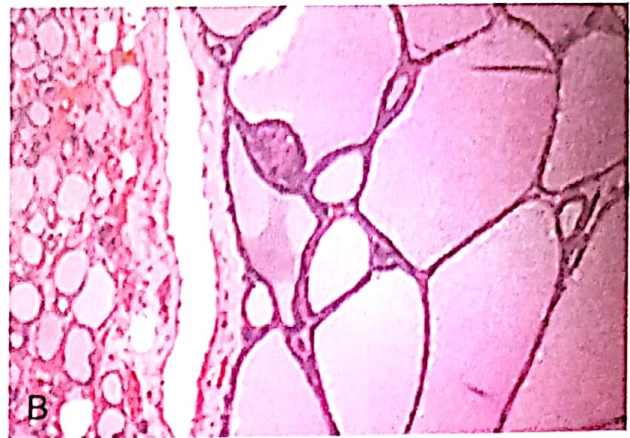
غده تیروئید دچار نئوپلاسم های مختلفی می شود که از آدنوم های خوش خیم با حدود مشخص تا کارسینوم های آناپلاستیک و بسیار مهاجم متغیرند. از لحاظ بالینی، در نظر گرفتن احتمال تومور در مبتلایان به ندول تیروئیدی دارای اهمیت زیادی است. خوشبختانه، اکثر ندول های منفرد تیروئید یا آدنوم فولیکولی هستند و یا وضعیت های موضعی غیرنئوپلاستیک (مثل یک ندول برجسته در گواتر مولتی ندولار، کیست ساده یا کانون های تیروئیدیت) می باشند. برعکس، کارسینوم تیروئید، ناشایع بوده و کمتر از ۱٪ ندول های منفرد تیروئید را شامل می شود. چند معیار بالینی سرخ هایی در مورد ماهیت یک ندول تیروئیدی ارائه می دهند:

رژیم غذایی حاوی مکمل ید، وفور و شدت گواتر اندمیک به طور چشمگیری کاهش یافته است.

• گواتر اسپورادیک (تک گیر) با شیوع کمتری نسبت به گواتر اندمیک اتفاق می افتد. این حالت در زنان شایع تر از مردان است و بروز آن در هنگام بلوغ یا نوجوانی به حداکثر می رسد، یعنی هنگامی که افزایش نیاز فیزیولوژیک به T_4 وجود دارد. گواتر تک گیر ممکن است در شرایط مختلفی ایجاد شود. از جمله مصرف موادی که تولید هورمون تیروئید را در سطحی خاص مختل می کنند، مثلاً مصرف کلسیم زیادی و سبزیجات متعلق به خانواده براسیکا (کروسیفرها) (مانند کلم، گل کلم، کلم فندقی و سلغم). در موارد دیگر گواتر ممکن است ناشی از نقایص آنزیمی وراثتی باشد که در تولید هورمون تیروئید اختلال ایجاد می کند (گواتر دیس هورمونوژنتیک). با این حال در اکثر موارد علت گواتر تک گیر نامعلوم است.

ریخت شناسی

در بیشتر موارد هیپرتروفی و هیپرپلازی ناشی از TSH در سلول های فولیکولی تیروئید ابتدا باعث بزرگی قرینه و منتشر غده می شود (گواتر منتشر). فولیکول ها توسط سلول های استوانه ای از دحام یافته مفروش شده اند، که ممکن است برجسته شده و زواید مشابه آنچه در بیماری گریوز دیده می شود، تشکیل دهند. چنانچه بعداً ید تغذیه ای افزایش یابد یا نیاز به هورمون تیروئید کم شود، سلول های پوششی تحریک شده فولیکولر پسرفت می نمایند تا یک غده متسع و سرشار از کولوئید را تشکیل دهد (گواتر کولوئید). سطح برش تیروئید در این گونه موارد معمولاً قهوه ای رنگ، تا حدی شیشه ای و شفاف می باشد. از لحاظ میکروسکوپی سلول های پوششی فولیکولی ممکن است در مراحل اولیه بیماری هیپرپلاستیک یا در طی دوره پسرفت، مسطح و مکعبی باشند. کولوئید در دوره پسرفت بیماری فراوان است. با گذشت زمان وقایع مکرر تحریک و پسرفت ترکیب می شوند، تا بزرگی نامنظم تر تیروئید به نام **گواتر مولتی ندولار** را ایجاد نمایند. در واقع تمام گواترهای منتشر طول کشیده در نهایت به گواتر مولتی ندولار تبدیل می شوند. این گواترها معمولاً از لحاظ هورمونی خاموش هستند، هر چند که تعداد کمی از آنها (حدود ۱۰٪ در طول ۱۰ سال) می توانند علائم تیروتوکسیکوز را نشان دهند که ناشی از ایجاد یک ندول اتونوم می باشد که مستقل از تحریک TSH هورمون تیروئیدی تولید می کند. این وضعیت گواتر مولتی ندولار سمی یا **سندرم پلامر** نامیده می شود و با



شکل ۱۰-۱۹. گواتر مولتی ندولر. A. نمای ریخت شناسی ظاهری. غده دارای ندول های خشنی است که حاوی مناطق فیروز و تغییر کیستی می باشد. B. تصویری از یک ندول هیپرپلاستیک که پارانشیم تیروئید باقی مانده در محیط آن فشرده شده است. فولیکول های هیپرپلاستیک حاوی مقادیر فراوانی «کولوئید» صورتی رنگ در داخل مجرای خود هستند. به عدم وجود کپسول واضح توجه کنید که یک ویژگی افتراق دهنده این ضایعات از نئوپلاسم های تیروئید است.

هستند. از نظر بالینی و ریخت شناسی، افتراق آنها از یک ندول برجسته گواتر مولتی ندولر از یک جهت و کارسینوم های ناشایع تر فولیکولی از جهت دیگر دشوار است. گرچه اکثر آدنوم ها فاقد عملکرد هستند ولی درصد کمی از آنها هورمون های تیروئیدی تولید می کنند («آدنوم های سمی») و باعث تیروتوکسیکوز بالینی واضح می گردند. در مجموع آدنوم های فولیکولی پیش در آمد کارسینوم ها نیستند. هر چند که تغییرات ژنتیکی مشترک از این احتمال حمایت می کند که حداقل زیرگروهی از کارسینوم های فولیکولی در زمینه آدنوم های قبلی ایجاد شده اند (به قسمت بعد مراجعه کنید).

پاتوژنز

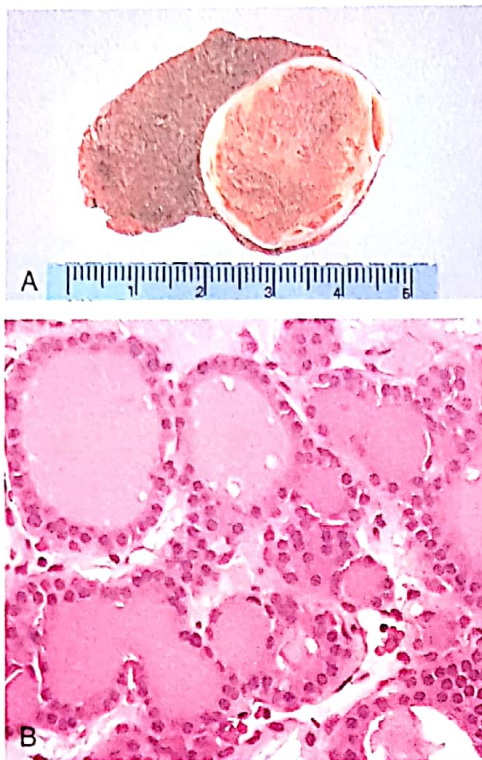
مسیر ایجاد سیگنال گیرنده TSH نقش مهمی در پاتوژنز آدنوم سمی ایفا می کند. جهش های سوماتیک فعال کننده («کسب عملکرد») در یکی از دو جزء این سیستم تولید پیام - اغلب خود ژن کدکننده گیرنده TSH (TSHR)، و کمتر زیر واحد آلفای G_s (GNAS) - باعث می شوند سلول های فولیکولی به صورت مستقل از تحریک TSH هورمون تیروئیدی ترشح کنند (اتونومی تیروئید). حاصل این ترشح بیش از حد هیپر تیروئیدی علامت دار است، که با یک ندول تیروئیدی «داغ» در مطالعات تصویربرداری خود را نشان می دهد. در مجموع به نظر می رسد جهش های سوماتیک در مسیر پیام رسانی گیرنده TSH در اندکی بیش از نیمی از آدنوم های سمی وجود دارند. جای تعجب نیست که چنین جهش هایی در زیرگروهی از ندول های اتونوم که سبب ایجاد گواتر مولتی ندولر سمی می شوند نیز حضور

- ندول های منفرد در کل در مقایسه با ندول های متعدد با احتمال بیشتری نئوپلاستیک هستند.
- ندول در بیماران جوان تر در مقایسه با ندول های بیماران مسن تر با احتمال بیشتری نئوپلاستیک است.
- ندول در مردان در مقایسه با زنان، با احتمال بیشتری نئوپلاستیک است.
- در صورت وجود سابقه پرتودرمانی در سر و گردن، میزان بروز بدخیمی تیروئید بیشتر می شود.
- ندول هایی که در مطالعات تصویربرداری ید رادیواکتیو را جذب می کنند (ندول های داغ)، با احتمال بیشتری خوش خیم هستند تا بدخیم و نشانه سلول های خوب تمایز یافته می باشند.

البته آمارها و روند کلی در ارزیابی هر فرد اهمیت کمی دارد، زیرا تشخیص به موقع بدخیمی (حتی نادر) می تواند باعث نجات جان بیمار شود. در نهایت ارزیابی ریخت شناسی یک ندول تیروئید از طریق آسپیراسیون سوزنی ظریف و ارزیابی بافت شناسی پارانشیم تیروئید که از طریق جراحی برداشته شده است، تشخیص قطعی ماهیت ندول را امکان پذیر می سازد. در قسمت های بعدی، ما نئوپلاسم های اصلی تیروئید شامل آدنوم ها و کارسینوم های مختلف را مورد بحث قرار می دهیم.

آدنوم ها

آدنوم های تیروئید نئوپلاسم های خوش خیمی هستند که از سلول های پوششی فولیکولی منشأ می گیرند. آدنوم های فولیکولی همانند تمام نئوپلاسم های تیروئید، معمولاً منفرد



شکل ۱۱-۱۹. A. آدنوم فولیکولی تیروئید. یک ندول منفرد با حدود مشخص در نمای ظاهری دیده می‌شود. B. تصویر میکروسکوپی نشان‌دهنده فولیکول‌هایی با تمایز خوب مشابه پارانشیم طبیعی تیروئید می‌باشد.

ویژگی‌های بالینی

بیشتر آدنوم‌های تیروئید به صورت ندول‌های بدون دردی تظاهر می‌کنند که اغلب در جریان معاینه بالینی معمول کشف می‌شوند. توده‌های بزرگ‌تر ممکن است باعث علائم موضعی مثل دشواری بلع گردند. همان‌طور که قبلاً ذکر شد، مبتلایان به آدنوم سمی با علائم تیروتوکسیکوز تظاهر می‌کنند. بیشتر آدنوم‌ها به دنبال تزریق ید رادیواکتیو در مقایسه با پارانشیم طبیعی تیروئید تمایل کمتری به جذب ید دارند. بنابراین در اسکن رادیونوکلئید، آدنوم‌ها در مقایسه با غده تیروئید طبیعی مجاور، به صورت ندول‌های «سردی» دیده می‌شوند. ولی آدنوم‌های «سمی» در اسکن، به صورت ندول‌های «گرم» یا «داغ» دیده می‌شوند. در نهایت بدخیمی حدود ۱۰٪ ندول‌های سرد اثبات می‌شود. برعکس، بدخیمی معمولاً در ندول‌های داغ نادر است. روش‌های اساسی در ارزیابی قبل از عمل جراحی آدنوم‌های مشکوک، شامل سونوگرافی و بیوپسی آسپیراسیون سوزنی ظریف می‌باشد. از آنجا که باید تمامیت کپسول غده مورد بررسی قرار گیرد، تشخیص قطعی آدنوم‌های تیروئید را می‌توان فقط بعد از ارزیابی بافت‌شناسی دقیق نمونه برداشته شده، مطرح کرد. بنابراین آدنوم‌های مشکوک تیروئید

داشته باشند (قبلاً توضیح داده شد). اقلیتی از آدنوم‌های فولیکولی فاقد عملکرد (کمتر از ۲۰٪) دچار جهش‌هایی در RAS یا فسفاتیدیل اینوزیتول - ۳ - کیناز (PIK3CA) بوده و یا حاوی ژن اتصال PAX8/PPARG هستند که همگی اینها تغییرات ژنتیکی مشترک با کارسینوم فولیکولی می‌باشند. درباره اینها با جزئیات بیشتر در مبحث «کارسینوم‌ها» توضیح می‌دهیم (به قسمت‌های بعدی مراجعه کنید).

ریخت‌شناسی

آدنوم نمادین تیروئید، یک ضایعه منفرد و کروی بوده که تیروئید غیرنئوپلاستیک مجاور را تحت فشار قرار می‌دهد. سلول‌های نئوپلاستیک به وسیله کپسول سالم و با حدود مشخص از پارانشیم مجاور جدا می‌شوند (شکل A, ۱۱-۱۹). این خصوصیات در افتراق آدنوم‌ها از گواترهای مولتی‌ندولار که در سطح برش خود، دارای چندین ندول هستند (حتی اگر بیمار از نظر بالینی با یک ندول منفرد غالب مراجعه نماید)، پارانشیم تیروئید مجاور را تحت فشار قرار نداده‌اند و همچنین فاقد کپسول خوب شکل گرفته هستند کمک‌کننده است. در زیر میکروسکوپ، سلول‌های تشکیل دهنده، به شکل فولیکول‌های یک دست حاوی کولوئید آرایش یافته‌اند (شکل B, ۱۱-۱۹). طرح رشد پاپیلری در صورت وجود باید شک به کارسینوم پاپیلری کپسول‌دار را برانگیزد (بعداً بحث می‌شود). گاهی، سلول‌های نئوپلاستیک، سیتوپلاسم دانه‌دار و اتوزینوفیلی روشن پیدا می‌کنند (تغییرات سلولی اکسی‌فیلی یا سلول هرتل) (شکل ۱۲-۱۹). تظاهرات و رفتارهای بالینی آدنوم سلول هرتل تفاوتی با آدنوم‌های معمولی ندارد. همانند تومورهای اندوکرین در سایر نقاط، حتی آدنوم‌های فولیکولی خوش‌خیم نیز گاهی اوقات پلئومورفیسم هسته‌ای موضعی، آتیپی و هستک‌های برجسته را نشان می‌دهند (آتیپی اندوکرین) و بنابراین این ویژگی‌ها به تنهایی مطرح‌کننده بدخیمی نیستند. شاه‌علامت تمام آدنوم‌های فولیکولی حضور کپسول دست نخورده و خوب شکل گرفته است که تومور را احاطه می‌کند. بنابراین ارزیابی دقیق تمامیت کپسول در افتراق آدنوم فولیکولی از کارسینوم فولیکولی، حیاتی است. زیرا در کارسینوم فولیکولی تهاجم به کپسول و یا عروق وجود دارد (به مطلب بعدی مراجعه کنید).

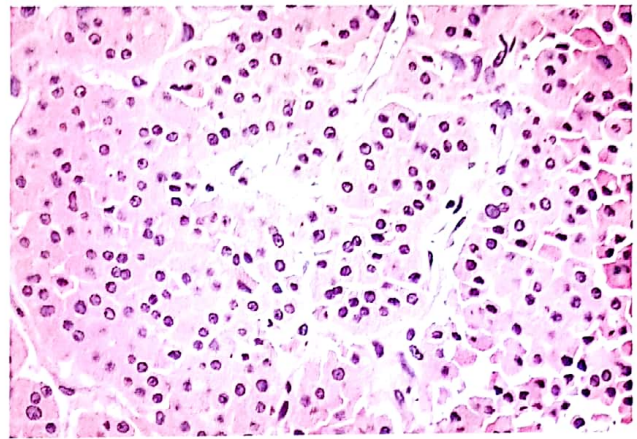
پاتوژنز

هم عوامل ژنتیکی و هم عوامل محیطی در پاتوژنز سرطان‌های تیروئید دخیلند.

عوامل ژنتیکی. وقایع مولکولی مجزایی در پاتوژنز چهار نوع اصلی سرطان تیروئید دخالت دارند. همان طور که ذکر شد کارسینوم مدولری از سلول‌های پوششی فولیکولی منشأ نمی‌گیرد. تغییرات ژنتیکی در سه بدخیمی مشتق از سلول‌های فولیکولی در راستای دو مسیر انکوژنی قرار گرفته‌اند: پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن (MAP کیناز) و مسیر فسفاتیدیل اینوزیتول - ۳ - کیناز (PI-3K/AKT) (شکل ۱۳-۱۹). در سلول‌های طبیعی این مسیرها به صورت گذرا با اتصال لیگاندهای عوامل رشد محلول به قسمت خارج سلولی تیروزین کیناز گیرنده فعال می‌شوند که منجر به اتوفسفریلاسیون حوزه سیتوپلاسمی گیرنده شده و اجازه ارسال پیام‌های داخل سلولی را می‌دهند. در کارسینوم‌های تیروئید مانند بسیاری دیگر از سرطان‌های توپر (فصل ۵)، جهش‌های «کسب فعالیت» در اجزاء این مسیرها سبب فعالیت پیوسته آنها حتی در غیاب لیگاند شده و کارسینوژنز را پیش می‌برند.

● کارسینوم پاپیلری تیروئید: فعال‌شدن مسیر MAP

کیناز ویژگی اکثر کارسینوم‌های پاپیلری است، و با یکی از این دو سازوکار رخ می‌دهد: سازوکار اول شامل بازآرایی RET یا NTRK1 (گیرنده تیروزین کینازی نوروتروفیک ۱) است که هر دو اینها تیروزین کینازهای گیرنده عرض غشایی را کد می‌کنند. سازوکار دوم شامل یک جهش نقطه‌ای فعال‌کننده در BRAF است که محصول آن یک ترکیب واسطه ارسال پیام در مسیر MAP کیناز می‌باشد (شکل ۱۳-۱۹). ژن RET به طور طبیعی در سلول‌های فولیکولی تیروئید بیان نمی‌شود. در کانسره‌های پاپیلری، بازآرایی کروموزومی سبب می‌شود که ناحیه تیروزین کیناز RET تحت کنترل رونویسی ژن‌هایی قرار گیرد که به طور پیوسته در سلول‌های پوششی تیروئید بیان می‌شوند. پروتئین‌های الحاقی جدید که به این ترتیب شکل می‌گیرند RET/PTC نامیده می‌شوند (PTC: کارسینوم پاپیلری تیروئید) و تقریباً در ۲۰٪ تا ۴۰٪ سرطان‌های پاپیلری تیروئید وجود دارند. فراوانی بازآرایی RET/PTC به طور قابل توجهی در سرطان‌های پاپیلری ایجاد شده در زمینه پرتوتابی بالاتر است. به طور مشابه بازآرایی NTRK1 در ۵٪ تا ۱۰٪ سرطان‌های پاپیلری تیروئید وجود دارد و پروتئین الحاقی حاصل به صورت مداوم در سلول‌های تیروئیدی بیان شده



شکل ۱۲-۱۹. آدنوم سلول هر تل. تصویری با بزرگ‌نمایی بالا از تومور که حاوی سلول‌هایی با سیتوپلاسم انوزینوفیلیک فراوان و هسته‌های منظم کوچک است.

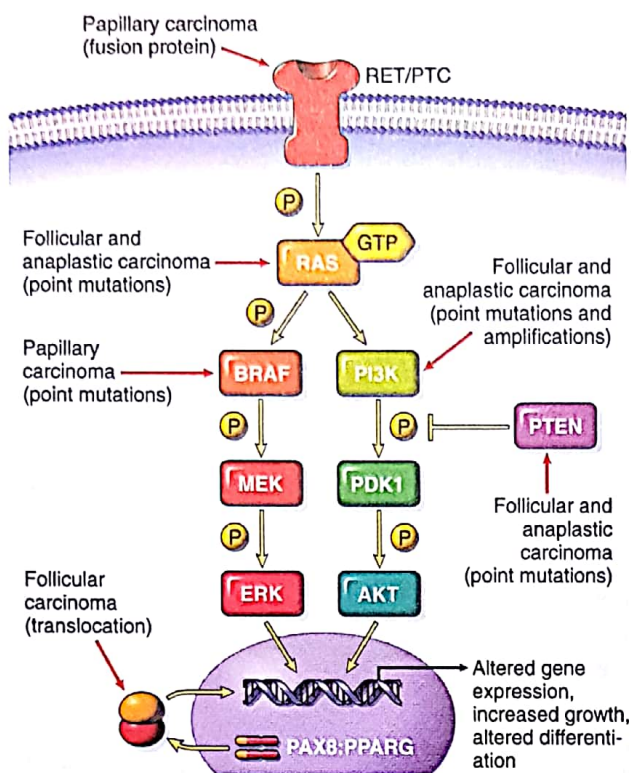
را جهت رد کردن بدخیمی باید از طریق جراحی برداشت. آدنوم‌های تیروئید پیش‌آگهی عالی داشته، عود نمی‌کنند و متاستاز هم نمی‌دهند.

کارسینوم‌ها

کارسینوم‌های تیروئید در ایالات متحده نسبتاً ناشایع هستند و حدود ۱/۵٪ از کل سرطان‌ها را تشکیل می‌دهند. کارسینوم‌های تیروئید در اوایل و میانه بزرگسالی در زنان بیشتر دیده می‌شوند. در مقابل، کارسینوم‌هایی که در دوران کودکی و اواخر بزرگسالی دیده می‌شوند، در مردان و زنان به یک نسبت می‌باشند. اکثر کارسینوم‌های تیروئید (بجز کارسینوم مدولری) از سلول‌های پوششی فولیکولی تیروئید مشتق می‌شوند و اکثریت آنها ضایعاتی با تمایز خوب هستند. زیر گروه‌های اصلی کارسینوم تیروئید و شیوع نسبی آنها عبارتند از:

- کارسینوم پاپیلری (بیش از ۸۵٪ موارد)
- کارسینوم فولیکولر (۵٪ تا ۱۵٪ موارد)
- کارسینوم آناپلاستیک (تمایز نیافته) (کمتر از ۵٪ موارد)
- کارسینوم مدولری (۵٪ موارد)

به دلیل تابلوهای بالینی و بیولوژیک منحصر به فرد همراه با هر یک از انواع کارسینوم تیروئید، هر یک به صورت جداگانه بحث می‌شوند. ابتدا مروری داریم بر پاتوژنز مولکولی تمام سرطان‌های تیروئید.



شکل ۱۳-۱۹. تغییرات ژنتیکی در بدخیمی‌های مشتق از سلول فولیکولی در غده تیروئید.

مولکولی موجود در کارسینوم آناپلاستیک همان تغییراتی است که در کارسینوم‌های با تمایز خوب دیده می‌شود (مثل جهش‌های RAS و PIK3CA) که البته میزان آنها به طور قابل توجهی بالاتر می‌باشد. بنابراین وجود چنین جهش‌هایی ممکن است نتوپلاسم‌های تیروئیدی موجود را مستعد تغییر شکل کند. سایر تغییرات ژنتیکی نظیر غیرفعال شدن TP53 اساساً محدود به کارسینوم‌های آناپلاستیک بوده و ممکن است با رفتار تهاجمی آنها ارتباط داشته باشد.

● **کارسینوم‌های مدولری تیروئید:** برخلاف زیرگروه‌های قبلی کارسینوم‌های مدولری تیروئید به جای سلول‌های پوششی فولیکولی از سلول‌های C پارافولیکولی تیروئید منشأ می‌گیرند. کارسینوم مدولری خانوادگی در نتوپلاری متعدد درون ریز نوع ۲ (MEN-2) دیده می‌شود (مطلب زیر را ببینید) و با جهش پرتو انکوژن RET در رده زایا که باعث فعال شدن گیرنده می‌گردد، همراه است.

و باعث فعالیت مسیر MAP کیناز می‌شود. یک سوم تا نیمی از کارسینوم‌های پاپیلری تیروئید یک جهش «کسب عملکرد» در ژن BRAF دارند که شایع‌ترین آنها تبدیل والین به گلوتامات در کدون ۶۰۰ است (BRAF^{V600E}). از آنجا که بازآرایی کروموزومی ژن‌های RET یا NTRKI و جهش‌های BRAF آثار زیادی روی سلول‌های پوششی تیروئیدی دارد (هر دو این سازوکارها سبب فعال‌سازی مسیر پیام‌رسانی MAP کیناز می‌شوند) کارسینوم‌های پاپیلری تیروئید تنها یکی از این دو اختلال مولکولی (و نه هر دو را) نشان می‌دهند. بازآرایی‌های RET/PTC و جهش‌های نقطه‌ای BRAF در آدنوم‌ها یا کارسینوم‌های فولیکولی مشاهده نشده‌اند.

● **کارسینوم‌های فولیکولر تیروئید:** حدود یک سوم تا نیمی از کارسینوم‌های فولیکولر تیروئید دارای جهش در مسیر پیام‌رسانی PI-3K/AKT هستند که باعث فعالیت مداوم این مسیر انکوژنیک می‌شود. این زیرگروه از تومورها عبارتند از: آنهایی که دچار جهش‌های نقطه‌ای کسب عملکرد در RAS و PIK3CA شده‌اند، آنهایی که دچار تقویت (امپلی‌فیکاسیون) PIK3CA شده‌اند و آنهایی که جهش‌های «فقدان عملکرد» در PTEN (یک ژن سرکوب کننده تومور و تنظیم‌کننده منفی این مسیر) دارند. افزایش پیشرونده در شیوع جهش‌های RAS و PIK3CA از آدنوم فولیکولر خوش‌خیم تا کارسینوم فولیکولر و تا کارسینوم آناپلاستیک (قسمت بعدی را ببینید)، یک هیستوژنز و تغییر مولکولی مشترک را در بین این تومورهای مشتق از سلول فولیکولی مطرح می‌کند. یک جابجایی^(۱) منحصر به فرد (q13;p25)(2;3) در یک سوم تا نیمی از کارسینوم‌های فولیکولر توصیف شده است. این جابجایی سبب ایجاد یک ژن الحاقی می‌شود که از قسمت‌هایی از PAX8 (یک ژن هومئوباکس جفتی که در تکامل تیروئید دارای اهمیت است) و PPARG (ژن گیرنده فعال شده توسط تکثیرکننده پراکسی‌زوم^(۲)) تشکیل شده و محصول این ژن یک گیرنده هورمونی هسته‌ای است که در تمایز نهایی سلول‌ها نقش دارد. کمتر از ۱۰٪ آدنوم‌های فولیکولر ژن‌های الحاقی PAX8/PPARG را حمل می‌کنند که تاکنون در سایر نتوپلاسم‌های تیروئیدی مشاهده نشده است.

● **کارسینوم‌های آناپلاستیک:** این تومورهای بسیار مهاجم و کشنده می‌توانند به صورت خود به خود ایجاد شوند ولی به طور شایع‌تر در اثر از دست دادن تمایز^(۳) کارسینوم‌های پاپیلری یا فولیکولر با تمایز خوب ایجاد می‌گردند. تغییرات

1- translocation

2- Peroxisome proliferator-activated receptor gene

3- dedifferentiation

ایجاد می‌کند (به همین دلیل انکلوژیون های کاذب نامیده می‌شوند). ساختمان پاپیلری در بسیاری از موارد وجود دارد (شکل B, ۱۴-۱۹). برخلاف ضایعات پاپیلری هیپرپلاستیک که در بیماری گریوز دیده می‌شوند، پاپیلاهای نئوپلاستیک محور فیبری عروقی متراکمی دارند. ساختمان های کلسیفیه هم مرکزی به نام اجسام پساموما اغلب درون پاپیلاها دیده می‌شوند. اغلب کانون‌هایی از نفوذ سلول‌های توموری به سیستم لنفاوی وجود دارد، ولی تهاجم به رگ‌های خونی مخصوصاً در ضایعات کوچک‌تر نسبتاً نادر می‌باشد. گمان می‌رود متاستاز به گره‌های لنفاوی گردنی مجاور در حدود نیمی از موارد وجود داشته باشد. کارسینوم پاپیلری تیروئید بیش از یک دو جین انواع مختلف دارد. شایع‌ترین واریان آنها عمدتاً یا منحصراً از فولیکول تشکیل شده است (نوع فولیکولار کارسینوم پاپیلری تیروئید). نوع فولیکولار معمولاً کپسول‌دار است و نسبت به کارسینوم پاپیلری معمول به میزان کمتری به گره لنفاوی متاستاز می‌دهد و کمتر به خارج از تیروئید گسترش می‌یابد.

ویژگی‌های بالینی

کارسینوم‌های پاپیلری، تومورهای فاقد عملکردی هستند که اغلب به صورت یک توده بدون درد در گردن یا درون تیروئید و یا به صورت متاستاز به یک گره لنفاوی گردنی دیده می‌شوند. تشخیص پیش از عمل براساس ویژگی‌های خاص هسته که قبلاً ذکر شد، معمولاً توسط آسپیراسیون با سوزن ظریف قابل انجام است. کارسینوم‌های پاپیلری ضایعاتی با رشد آهسته بوده که میزان بقای ۱۰ ساله آنها بیش از ۹۵٪ است. جالب اینجاست که به نظر نمی‌رسد وجود متاستاز منفرد به گره‌های لنفاوی گردنی، اثر قابل توجهی بر روی پیش‌آگهی کلی خوب این ضایعات داشته باشد. در تعداد کمی از بیماران معمولاً متاستاز خونی به ریه‌ها در زمان تشخیص وجود دارد. بقای طولانی مدت بیماران مبتلا به سرطان پاپیلری تیروئید به چند عامل بستگی دارد که عبارتند از سن (در مجموع پروگنوز بیماران بالای ۴۰ سال نامطلوب‌تر است)، وجود گسترش خارج تیروئیدی و وجود متاستاز دوردست (مرحله بیماری).

کارسینوم فولیکولر

کارسینوم فولیکولر ۵٪ تا ۱۵٪ سرطان‌های اولیه تیروئید را تشکیل می‌دهد. این سرطان در زنان شایع‌تر است (به نسبت

جهش‌های RET در حدود نیمی از کانسره‌های مدولری غیرخانوادگی (تک‌گیر) تیروئید نیز دیده می‌شوند. بازآرایی‌های کروموزومی درگیرکننده RET از قبیل جابجایی RET/PTC که در کانسره‌های پاپیلری گزارش شده است، در کارسینوم مدولری دیده نمی‌شود.

عوامل محیطی. مواجهه با پرتوهای یونیزان مخصوصاً در طی دو دهه اول زندگی، اصلی‌ترین عامل خطری است که فرد را مستعد ایجاد سرطان تیروئید می‌کند. در تأیید این مسئله، بروز کارسینوم تیروئید در بین بچه‌هایی که در جریان انفجار اتمی چرنوبیل در سال ۱۹۸۶ در معرض پرتوتابی قرار گرفته بودند افزایش قابل توجهی نشان می‌دهد. کمبود ید در رژیم غذایی (و به طور گسترده‌تر، ارتباط با گواتر) با فراوانی بالاتر کارسینوم فولیکولر همراه است.

کارسینوم پاپیلری

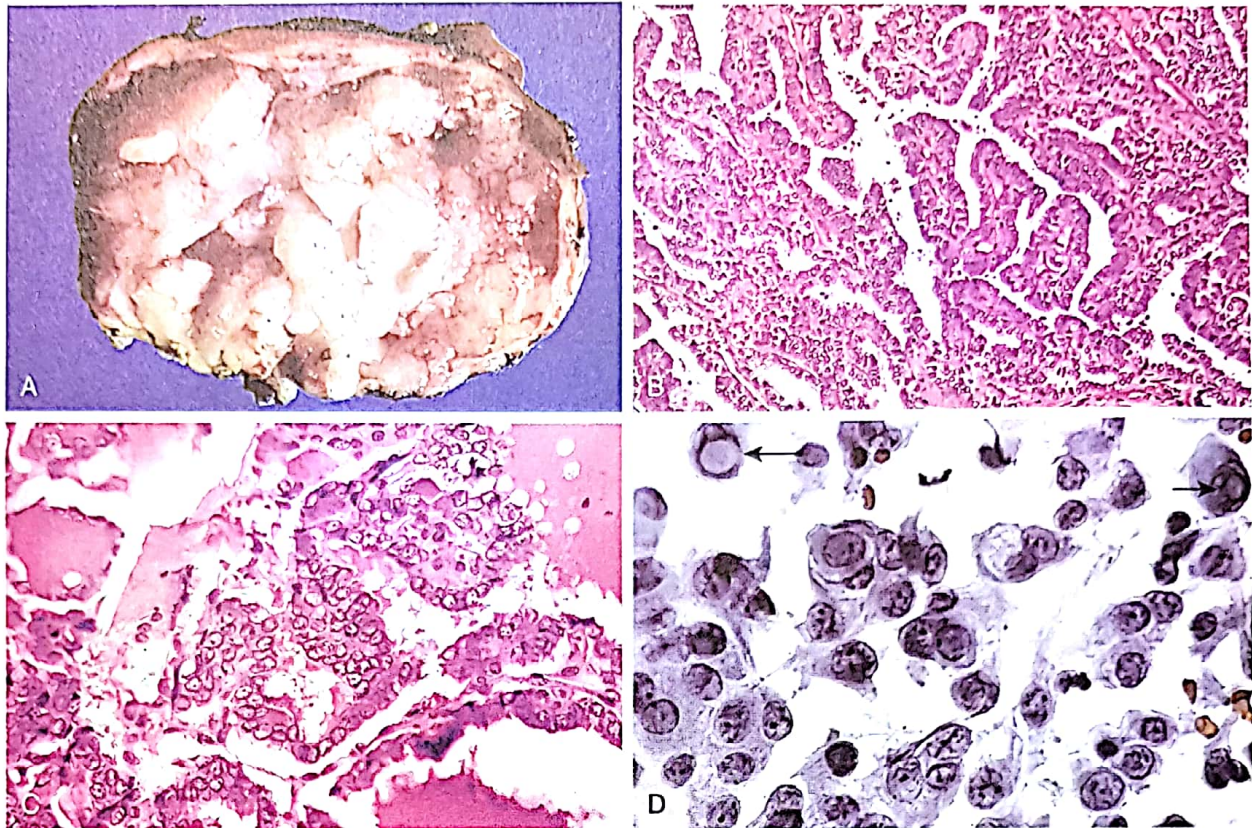
همان طور که در بالا ذکر شد، کارسینوم پاپیلری شایع‌ترین شکل سرطان تیروئید است. این سرطان‌ها در تمام سنین رخ می‌دهند و مسؤول اکثریت موارد کارسینوم تیروئید همراه با تماس قبلی با پرتوهای یونیزان می‌باشند.

ریخت‌شناسی

کارسینوم‌های پاپیلری به صورت ضایعات منفرد یا چند کانونی در تیروئید ظاهر می‌شوند. در بعضی موارد ممکن است حدود مشخصی داشته باشد و حتی کپسول‌دار باشند. در سایر موارد آنها به پارانشیم اطراف ارتشاح یافته و حاشیه‌هایی با حدود نامشخص ایجاد می‌کنند. ضایعه ممکن است دارای مناطق فیبروز و کلسیفیکاسیون بوده و اغلب کیستی می‌باشد. سطح مقطع آن گرانولار بوده و ممکن است حاوی کانون‌های پاپیلاری کاملاً مشخصی باشد (شکل A, ۱۴-۱۹). تشخیص قطعی کارسینوم پاپیلاری فقط بعد از بررسی میکروسکوپی مشخص می‌شود. همان‌گونه که امروزه متداول است، تشخیص کارسینوم پاپیلری براساس نماهای هسته‌ای حتی در غیاب ساختمان پاپیلاری صورت می‌پذیرد. هسته‌های سلول‌های کارسینوم پاپیلری حاوی کروماتین بسیار ظریف و پراکنده‌ای هستند که نمای شفاف اپتیکی^(۱) به آنها داده و به عنوان هسته‌های «شیشه مات»^(۲) یا «چشم آبی یتیم» نامیده می‌شود (شکل B, C, D, ۱۳-۱۹). به علاوه در برش‌های عرضی، به داخل رفتن سیتوپلاسم نمای انکلوژیون های داخل هسته‌ای را

1- Optically clear

2-ground glass

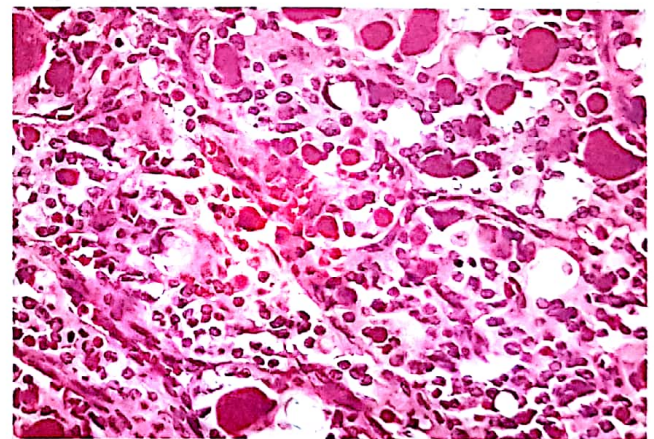


شکل ۱۴-۱۹. کارسینوم پاپیلاری تیروئید. A-C، کارسینوم پاپیلاری تیروئید با ساختمان‌های پاپیلاری واضح در نمای ظاهری. در این مثال خاص پاپیلاهای خوب شکل گرفته (B) توسط سلول‌هایی با هسته‌های ظاهراً خالی مشخص، مفروش شده‌اند. گاهی اوقات آنها را هسته‌های «چشم آنی یتیم»^(۱) می‌نامند (C). D، سلول‌های به دست آمده توسط آسپیراسیون سوزن نازک از یک کارسینوم پاپیلاری: انکلوژیون‌های داخل هسته‌ای مشخص در بعضی از سلول‌های آسپیره شده دیده می‌شود (پیکان‌ها).

رژیم غذایی شایع‌تر است (۲۵٪ تا ۴۰٪ کانسره‌های تیروئید را تشکیل می‌دهد) در حالی که در مناطق دارای ید کافی میزان بروز آن کاهش یافته یا ثابت می‌باشد.

ریخت‌شناسی

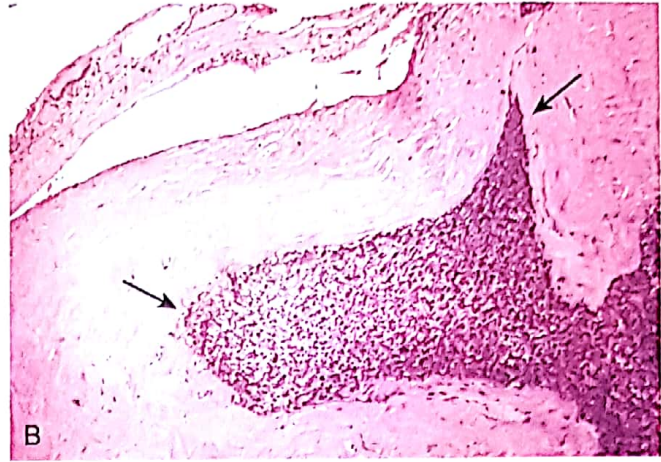
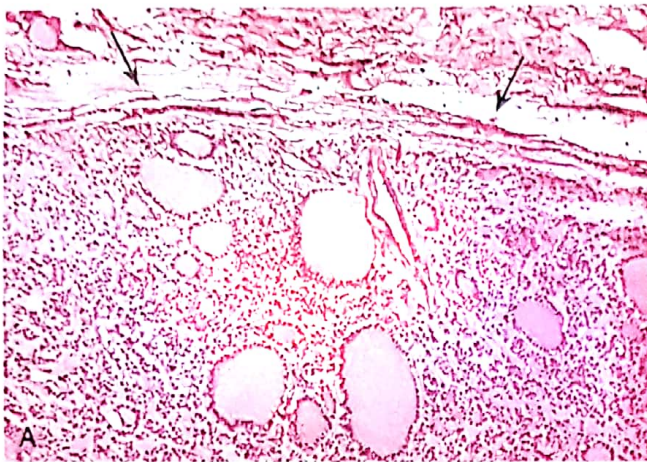
از نظر میکروسکوپی اغلب کارسینوم‌های فولیکولر از سلول‌های نسبتاً یک دست تشکیل شده‌اند که فولیکول‌های کوچکی مشابه تیروئید طبیعی را ایجاد می‌کنند (شکل ۱۵-۱۹). در سایر موارد، تمایز فولیکولی ممکن است کمتر واضح باشد. همانند آدنوم‌های فولیکولر، نوع سلول هر تِل کارسینوم فولیکولر نیز وجود دارد. کارسینوم‌های فولیکولر ممکن است تهاجم وسیع داشته باشند و در پارانشیم تیروئید و بافت نرم خارج تیروئیدی ارتشاح یابند و یا میزان تهاجم مختصری داشته باشند. انواع با تهاجم مختصر به صورت ضایعاتی با حدود مشخص هستند که ممکن است افتراق ظاهری آنها از آدنوم‌های فولیکولر غیرممکن باشد. جهت



شکل ۱۵-۱۹. کارسینوم فولیکولر تیروئید، تعداد کمی از مجاری غده‌ای حاوی کولوئید قابل شناسایی می‌باشند.

۳:۱ رخ می‌دهد) و در سنی بالاتر از سن معمول برای کارسینوم پاپیلاری تظاهر می‌کند. اوج بروز این سرطان سنین بین ۴۰ تا ۶۰ سالگی است. کارسینوم فولیکولر در نواحی دچار کمبود ید در

1- Orphan Annie eye



شکل ۱۶-۱۹. تهاجم به کپسول در کارسینوم فولیکولر. ارزیابی تمامیت کپسول برای افتراق آدنوم فولیکولر از کارسینوم فولیکولر مهم است. A، در آدنوم ها یک کپسول فیروز معمولاً نازک ولی گاهی واضح تر، فولیکول های نئوپلاسمی را احاطه کرده و هیچ تهاجم کپسولی دیده نمی شود (پیکان ها). پارانشیم طبیعی و فشرده شده تیروئید معمولاً در خارج کپسول دیده می شود (بالای تصویر). B، برعکس، کارسینوم های فولیکولر دارای تهاجم کپسولی بوده (پیکان ها) که می تواند جزئی باشد (مثل این مورد) یا گسترده و همراه با گسترش به ساختمان های موضعی گردن.

جهت سرکوب TSH درون زاد تحت درمان با هورمون تیروئید قرار می گیرند.

کارسینوم آناپلاستیک

کارسینوم های آناپلاستیک، تومورهای تمایز نیافته سلول های پوششی فولیکولار تیروئید هستند که کمتر از ۵٪ تومورهای تیروئید را تشکیل می دهند. آنها تومورهایی مهاجم هستند و میزان مرگ و میر آنها به ۱۰۰٪ می رسد. مبتلایان به این نوع کارسینوم، مسن تر از مبتلایان به سایر اشکال سرطان تیروئید بوده و متوسط سن آنها ۶۵ سال است. حدود یک چهارم بیماران مبتلا به کارسینوم آناپلاستیک تیروئید سابقه ای از یک کارسینوم تیروئیدی خوب تمایز یافته دارند و یک چهارم دیگر یک تومور خوب تمایز یافته را به طور همزمان در نمونه برداشته شده نشان می دهند.

ریخت شناسی

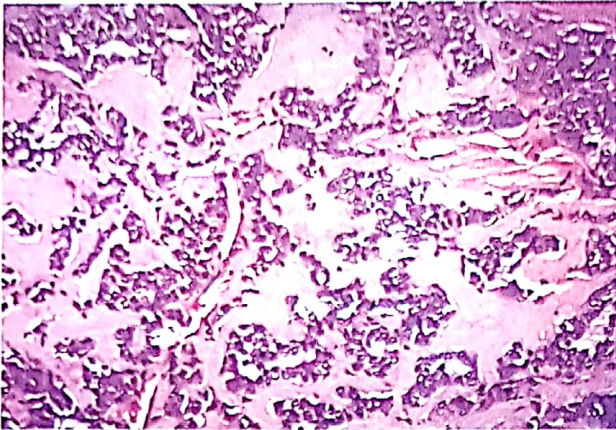
کارسینوم های آناپلاستیک به صورت توده های حجیمی که به سرعت رشد کرده و از کپسول تیروئید گذشته و به ساختمان های اطراف در گردن تهاجم می کنند، ظاهر می نمایند. در زیر میکروسکوپ، این نئوپلاسم ها از سلول های به شدت آناپلاستیک با طرح های بافت شناسی متعددی تشکیل شده اند. این طرح ها عبارتند از:

- سلول های غول آسای پلئومورفیک بزرگ،
- سلول های دوکی شکل با ظاهر سارکومی

افتراق آن لازم است نمونه های بافت شناسی وسیعی از محل تماس کپسول تومور با بافت تیروئید تهیه شود و تهاجم تومور به کپسول و یا عروق رد شود (شکل ۱۶-۱۹). همان طور که قبلاً ذکر شد، ضایعات فولیکولری که نمای هسته ای آنها برای کارسینوم های پاپیلری نمادین باشد، باید به عنوان واریان فولیکولار سرطان های پاپیلری در نظر گرفته شوند.

ویژگی های بالینی

کارسینوم های فولیکولر اغلب به صورت ندول های تیروئیدی "سرد" منفرد دیده می شوند. در موارد نادر، آنها ممکن است پرکار باشند. این نئوپلاسم ها تمایل دارند از طریق جریان خون (انتشار هماتوژن) به ریه ها، استخوان و کبد متاستاز دهند. برخلاف کارسینوم های پاپیلری، متاستاز به گره های لنفاوی ناحیه ای نادر است. نیمی از بیماران دچار کارسینوم با تهاجم وسیع، در عرض ۱۰ سال در اثر بیماری از پای در می آیند در حالی که کمتر از ۱۰٪ بیماران مبتلا به کارسینوم فولیکولار با حداقل تهاجم، در مدت مشابه فوت می کنند. کارسینوم های فولیکولر از طریق جراحی برداشته و درمان می شوند. متاستازهای خوب تمایز یافته ممکن است ید رادیواکتیو را جذب کنند. می توان از این خاصیت در شناسایی و از بین بردن این ضایعات استفاده کرد. ضایعات با تمایز بهتر، ممکن است توسط TSH تحریک شوند. به همین دلیل بیماران بعد از جراحی،



شکل ۱۷-۱۹. کارسینوم مدولری تیروئید. این تومورها به صورت نمادین حاوی آمیلوئید می باشند که در اینجا به شکل ماده خارج سلولی همگنی دیده می شود که از مولکول های کلسیتونین مترشح از سلول های نئوپلاسمی مشتق می گردد.

آشیا نه ها، ترابکولاها و حتی فولیکول هایی را بسازند. **رسوبات آمیلوئید** که از مولکول های کلسیتونین تغییر یافته تشکیل شده اند، در بسیاری از موارد در استرومای مجاور دیده می شوند (شکل ۱۷-۱۹) و نمای مشخصه این تومورها هستند. کلسیتونین را به راحتی می توان درون سیتوپلاسم سلول های تومور و در آمیلوئید استرومایی از طریق روش های ایمنونوهیستوشیمیایی شناسایی کرد. با کمک میکروسکوپ الکترونی تعداد متغیری از گرانول های داخل سیتوپلاسمی دارای غشاء و متراکم الکترونی دیده می شود (شکل ۱۸-۱۹). یکی از ویژگی های خاص کارسینوم مدولری خانوادگی حضور **هیپرپلازی چند کانونی سلول C** در پارانشیم تیروئید مجاور است. این ویژگی معمولاً در انواع تک گیر دیده نمی شود. به نظر می رسد که کانون های هیپرپلازی سلول C به عنوان ضایعات پیش ساز کارسینوم مدولری باشند.

ویژگی های بالینی

موارد تک گیر کارسینوم مدولری اغلب به صورت یک توده گردنی، گاهی اوقات همراه با اثرات فشاری و ایجاد دیس فازژی یا خشونت صدا تظاهر می کنند. در بعضی موارد علائم اولیه ناشی از ترشح هورمون پیتیدی (مثال اسهال ناشی از ترشح VIP) می باشند. غربالگری خویشاوندان بیمار از نظر سطح بالای کلسیتونین یا جهش های RET، امکان شناسایی زودرس تومور را در موارد خانوادگی فراهم می آورد. همان طور که در انتهای این

● ضایعات مختلط متشکل از سلول های غول آسا و دوکی شکل.

ممکن است در بعضی تومورها کانون هایی از تمایز پاپیلری یا فولیکولر وجود داشته باشد، که بیانگر منشأ گرفتن تومور از یک کارسینوم خوب تمایز یافته می باشد.

ویژگی های بالینی

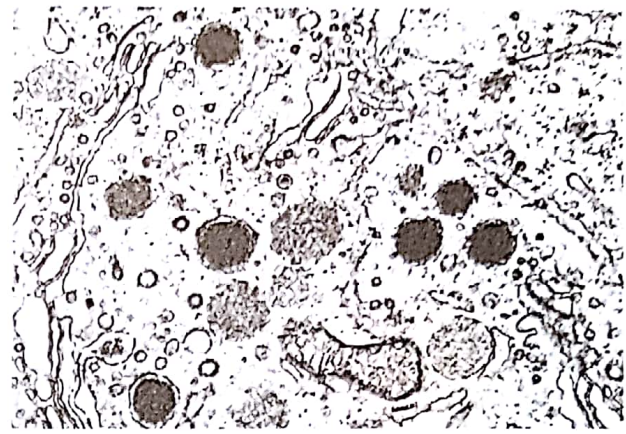
رشد کارسینوم های آناپلاستیک با وجود درمان، کاملاً عیان گسیخته است. متاستاز به مناطق دور دست شایع بوده ولی اغلب مرگ ها در طی کمتر از ۱ سال و به دلیل رشد موضعی مهاجم و درگیر ساختن های حیاتی موجود در گردن رخ می دهد.

کارسینوم مدولری

کارسینوم های مدولری تیروئید، نئوپلاسم هایی نورواندوکراین هستند که از سلول های پارافولیکولر یا C تیروئید منشأ می گیرند. کارسینوم مدولری همانند سلول های C طبیعی، کلسیتونین ترشح کرده و اندازه گیری آن نقش مهمی در تشخیص و پی گیری بیماران بعد از عمل جراحی دارد. در بعضی موارد، سلول های توموری سایر هورمون های پلی پتیدی از قبیل سوماتواستاتین، سروتونین و پیتید روده ای وازواکتیو (VIP) را ترشح می کنند. کارسینوم های مدولری در ۷۰٪ موارد تک گیر هستند و ۳۰٪ باقی مانده به صورت خانوادگی و در زمینه سندرم نئوپلاسم های متعدد اندوکراین (MEN) 2A یا 2B یا کارسینوم مدولری تیروئید خانوادگی (FMTC) بدون همراهی سندرم MEN روی می دهند. به یاد داشته باشید که هر دو شکل خانوادگی و تک گیر دارای جهش های فعال کننده RET می باشند. کارسینوم مدولری تک گیر و همچنین موارد خانوادگی بدون ارتباط با سندرم MEN در بالغین دیده می شوند و حداکثر میزان بروز آنها دهه های پنج و شش عمر می باشد. برعکس، مواردی که همراه با MEN-2A یا MEN-2B هستند، در سنین پایین تر و حتی در کودکان دیده می شوند.

ریخت شناسی

کارسینوم های مدولری ممکن است به صورت ندول های منفرد یا ضایعات متعددی باشند که هر دو لوب تیروئید را گرفتار کرده اند. **چند کانونی بودن** مخصوصاً در موارد خانوادگی شایع است. ضایعات بزرگ تر اغلب حاوی مناطق نکروز و خونریزی بوده و ممکن است از کپسول تیروئید نیز عبور کنند. در زیر میکروسکوپ، این تومورها از سلول های چند وجهی تا دوکی شکل تشکیل شده اند که ممکن است



شکل ۱۸-۱۹. تصویر میکروسکوپ الکترونی کارسینوم مدولری تیروئید. این سلول‌ها حاوی گرانول‌های ترش‌حی محدود به غشا هستند که جایگاه ذخیره کلسی‌تونین و سایر پپتیدها می‌باشند (بزرگ‌نمایی اصلی ۳۰,۰۰۰ برابر می‌باشد).

فصل ذکر شده، به تمام اعضای خانواده‌های مبتلا به MEN-2 که دارای جهش RET باشند توصیه به انجام تیروئیدکتومی پیشگیری کننده جهت جلوگیری از ایجاد کارسینوم مدولری می‌شود. اغلب تنها یافته بافت‌شناسی در تیروئید برداشته شده در این حاملین بدون علامت هیپرپلازی سلول C یا کارسینوم‌های "میکرومدولری" کوچک (کوچک‌تر از ۱ سانتی‌متر) می‌باشد. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که جهش‌های اختصاصی RET با رفتار مهاجم کارسینوم‌های مدولری مرتبط هستند.

خلاصه

نئوپلاسم‌های تیروئید

- بیشتر نئوپلاسم‌های تیروئید به صورت ندول‌های منفرد تیروئیدی تظاهر می‌کنند ولی فقط ۱٪ تمام ندول‌های

تیروئیدی نئوپلاستیک هستند.

- آدنوم‌های فولیکولر شایع‌ترین نئوپلاسم‌های خوش‌خیم بوده، در حالی که کارسینوم پاپیلری شایع‌ترین بدخیمی تیروئید می‌باشد.
- مسیرهای ژنتیکی متعددی در کارسینوم‌ز تیروئید دخیلند. تعدادی از ناهنجاری‌های ژنتیکی که نسبتاً منحصر به سرطان‌های تیروئید هستند عبارتند از: الحاق PAX8-PPARG (در کارسینوم فولیکولر)، بازآرایی مجدد کروموزومی در انکوژن RET (در سرطان‌های پاپیلری) و جهش‌های RET (در کارسینوم مدولری).
- آدنوم‌ها و کارسینوم‌های فولیکولر هر دو از سلول‌های پوششی فولیکولی با تمایز خوب تشکیل شده‌اند و براساس وجود تهاجم به کپسول و یا عروق در کارسینوم از هم افتراق داده می‌شوند.
- کارسینوم پاپیلری براساس نماهای هسته‌ای (هسته‌های شیشه‌مات، انکلوژیون‌های کاذب) حتی در غیاب پاپیلاها تشخیص داده می‌شود. این نئوپلاسم‌ها معمولاً از طریق سیستم لنفاوی متاستاز می‌دهند ولی پیش‌آگهی آنها عالی است.
- کارسینوم آناپلاستیک: به نظر می‌رسد به دلیل از دست دادن تمایز^(۱) نئوپلاسم‌های تمایز یافته‌تر ایجاد می‌شوند. این سرطان‌ها بسیار مهاجم و قطعاً کشنده هستند.
- کانسره‌های مدولری نئوپلاسم‌های غیریپی‌تلیالی هستند که از سلول‌های C پارافولیکولر منشأ گرفته و هم به صورت تک‌گیر (۷۰٪) و هم به صورت خانوادگی (۳۰٪) روی می‌دهند. چند کانونی بودن و هیپرپلازی سلول C در انواع خانوادگی دیده می‌شود. یافته مشخصه بافت‌شناسی حضور رسوبات آمیلوئید می‌باشد.

غدد پاراتیروئید

محتوای گلیکوژن آنها دارد. آنها دارای گرانول‌های ترش‌حی حاوی هورمون پاراتیروئید (PTH) می‌باشند. سلول‌های اکسی‌فیل در سر تا سر پاراتیروئید طبیعی به صورت منفرد یا دستجات کوچکی یافت می‌شوند. آنها کمی بزرگ‌تر از سلول‌های اصلی بوده و سیتوپلاسم اسیدوفیل و پر از میتوکندری دارند. فعالیت غده پاراتیروئید به وسیله سطح کلسیم آزاد

غدد پاراتیروئید از بن‌بست‌های حلقی در حال تکاملی مشتق می‌شوند که منشأ تیموس نیز هستند. آنها به صورت طبیعی درست در مجاورت قطب‌های فوقانی و تحتانی لوب‌های تیروئید قرار دارند، ولی ممکن است در هر نقطه‌ای از مسیر نزول بن‌بست‌های حلقی شامل غلاف کاروتید، تیموس و هر جای دیگری در مدیاستن قدامی وجود داشته باشند. بیشتر غده از سلول اصلی^(۲) تشکیل شده است. این سلول‌ها در رنگ‌آمیزی (H&E) از صورتی روشن تا تیره متغیر هستند که بستگی به

1- dedifferentiation

2- chief cells

- هیپرپلازی اولیه (منتشر یا ندولار) - ۵٪ تا ۱۰٪
 - کارسینوم پاراتیروئید - ۱٪
- در بیش از ۹۵٪ موارد، هیپرپاراتیروئیدی اولیه ناشی از آدنوم تک‌گیر پاراتیروئید یا هیپرپلازی تک‌گیر آن می‌باشد. نقایص ژنتیکی شناخته شده در هیپرپاراتیروئیدی اولیه خانوادگی عبارتند از: سندرم‌های نئوپلازی متعدد درون ریز مخصوصاً MEN-1 و MEN-2A (مطلب زیر را ببینید). هیپرکلسمی هیپوکلسیوریک خانوادگی یکی از علل نادر هیپرپاراتیروئیدی است که ناشی از جهش غیرفعال کننده در ژن گیرنده حساس به کلسیم در سلول‌های پاراتیروئید بوده و باعث ترشح مداوم PTH می‌گردد.

پاتوژنز

گرچه بحث مفصل درباره تغییرات ژنتیکی تومورهای تک‌گیر پاراتیروئید از حوصله این کتاب خارج است ولی دو ژن که ناهنجاری‌های آنها معمولاً همراه با این تومورها دیده می‌شود، در اینجا آورده می‌شود:

- **معکوس‌شدگی^(۱) در ژن سیکلین D1:** سیکلین D1 یک تنظیم‌کننده مثبت چرخه سلولی است. یک معکوس‌شدگی کروموزومی در کروموزوم ۱۱ سبب تغییر جایگاه ژن سیکلین D1 (که به طور طبیعی روی 11q قرار دارد) شده و این ژن در جایگاه جدید خود در ناحیه تنظیم‌کننده ۵' ژن PTH (روی ۱۱p) قرار می‌گیرد و سبب بیان غیرطبیعی پروتئین سیکلین D1 و افزایش تکثیر می‌شود. بین ۱۰٪ تا ۲۰٪ آدنوم‌ها دارای این نقص ژنتیکی کلونال می‌باشند. علاوه بر این در حدود ۴۰٪ از آدنوم‌های پاراتیروئید بیان بیش از حد سیکلین D1 مشاهده می‌شود که دخالت مکانیسم‌هایی بجز معکوس‌شدگی ژن سیکلین D1 را در آن مطرح می‌نماید.
- **جهش‌های MEN1:** تقریباً ۲۰ تا ۳۰ درصد تومورهای پاراتیروئید که با سندرم MEN1 همراهی ندارند، دارای جهش‌هایی در هر دو نسخه ژن MEN1 می‌باشند (قسمت بعدی را ببینید). طیف جهش‌های MEN1 در تومورهای تک‌گیر در واقع مشابه آدنوم‌های پاراتیروئید خانوادگی است.

(یونیزه) موجود در گردش خون کنترل می‌شود و نه هورمون‌های تروفیک که توسط هیپوتالاموس و هیپوفیز آزاد می‌شوند. به صورت طبیعی، کاهش سطح کلسیم آزاد، باعث تحریک تولید و ترشح PTH می‌شود که آثار زیر را در پی دارد:

- باعث افزایش بازجذب کلسیم از لوله‌های کلیوی می‌گردد.
 - باعث افزایش دفع فسفات در ادرار می‌شود و به این ترتیب سطح فسفات سرم را کاهش می‌دهد (چون فسفات به کلسیم یونیزه متصل می‌شود).
 - تبدیل ویتامین D به شکل فعال دی‌هیدروکسی را در کلیه افزایش می‌دهد که به نوبه خود جذب کلسیم را از دستگاه گوارش تقویت می‌کند.
 - فعالیت استئوکلاست‌ها (یعنی بازجذب استخوانی و آزادسازی کلسیم یونیزه) را افزایش می‌دهد. این کار را به طور غیرمستقیم با پیشبرد تمایز سلول‌های پیش‌ساز استئوکلاستی به استئوکلاست‌های بالغ انجام می‌دهد.
- نتیجه خالص این فعالیت‌ها، افزایش سطح کلسیم آزاد و در نتیجه مهار ترشح بیشتر PTH است. ناهنجاری‌های پاراتیروئید شامل پرکاری و کم‌کاری آن می‌باشند. تومورهای غدد پاراتیروئید برخلاف تومورهای تیروئید، معمولاً بیشتر به دلیل ترشح زیاد PTH مورد توجه قرار می‌گیرند و نه اثرات توده‌ای.

هیپرپاراتیروئیدی

هیپرپاراتیروئیدی به دو شکل اصلی دیده می‌شود، اولیه و ثانویه. البته به صورت نادرتر هیپرپاراتیروئیدی ثالثیه نیز روی می‌دهد. در نوع اولیه، تولید بیش از حد خود به خودی و خود مختار PTH دیده می‌شود. در حالی که دو نوع دیگر به عنوان پدیده‌های ثانویه در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی رخ می‌دهند.

هیپرپاراتیروئیدی اولیه

هیپرپاراتیروئیدی اولیه یکی از شایع‌ترین اختلالات درون ریز بوده و یکی از علل مهم هیپرکلسمی می‌باشد. در طول نیم قرن گذشته، موارد شناسایی شده بسیار افزایش یافته است، که دلیل عمده آن اندازه‌گیری کلسیم سرم به عنوان یک آزمایش معمول در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان در شرایط بالینی مختلف می‌باشد. میزان بروز ضایعات پاراتیروئید مختلف که مسبب پرکاری هستند به صورت زیر است:

- آدنوم - ۸۵٪ تا ۹۵٪

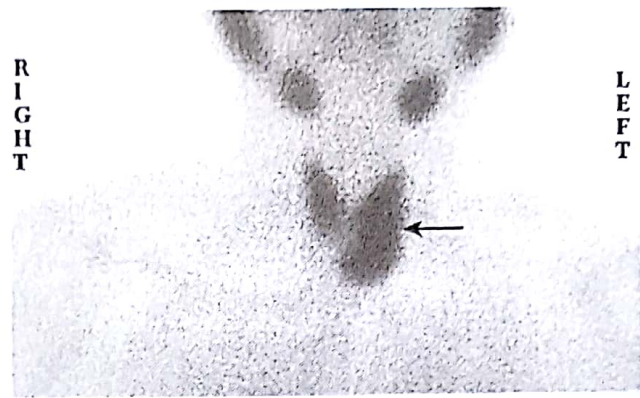
1- inversion

می شوند (که به آن آتیبی درون ریز می گویند) و این حالت را نباید معیار بدخیمی به حساب آورد. اشکال میتوزی نادر هستند. برعکس پارانشیم طبیعی پاراتیروئید، بافت چربی درون آدنوم اندک است.

هیپرپلازی پاراتیروئیدی مشخصاً یک فرآیند چند غده ای است. البته در بعضی بیماران بزرگی واضحاً در یک یا دو غده بیشتر است و این امر افتراق بین هیپرپلازی و آدنوم را دشوار می کند. وزن مجموع تمام غده ها بندرت ممکن است بیش از ۱ گرم باشد ولی اغلب کمتر از این مقدار است. در زیر میکروسکوپ شایع ترین طرح، هیپرپلازی سلول های اصلی است، که ممکن است غدد را به صورت منتشر یا مولتی ندولار درگیر کند. به صورت نامعمول تر، سلول های تشکیل دهنده دارای سیتوپلاسم فراوان روشن (ناشی از تجمع گلیکوژن) می باشند. این حالت را هیپرپلازی سلول های شفاف آبی^(۱) می نامند. همانند آدنوم ها، چربی استروما در کانون های هیپرپلازی بسیار اندک است.

کارسینوم های پاراتیروئید می توانند ضایعاتی با حدود مشخص باشند که افتراق آنها از آدنوم ها مشکل است و نیز ممکن است نتوپلاسم هایی واضحاً مهاجم را تشکیل دهند. این تومورها سبب بزرگ شدن یکی از غدد پاراتیروئید می شوند و توده های نامنظم خاکستری - سفیدی ایجاد می کنند که وزن آنها گاه به بیش از ۱۰g می رسد. سلول های تومور معمولاً یک شکل بوده و شبیه سلول های پاراتیروئید طبیعی هستند. این سلول ها با الگوی ندولار یا ترابکولار آرایش یافته اند و یک کپسول فیبروی متراکم توده را احاطه کرده است. یک توافق کلی وجود دارد که تشخیص کارسینوم براساس جزئیات سیتولوژیک غیر قابل اعتماد است و تهاجم به بافت اطراف و متاستاز تنها معیارهای قطعی به شمار می روند. عود موضعی در یک سوم موارد و انتشار دوردست تر در یک سوم دیگر رخ می دهد.

تغییرات ریخت شناسی در سایر اعضا که نیازمند توجه خاص است اغلب در اسکلت و کلیه ها یافت می شود. **تغییرات اسکلتی** عبارتند از: افزایش فعالیت استئوکلاستی که به نوبه خود بستر استخوان را تخریب کرده و باعث حرکت دادن نمک های کلسیم می شود. این حالت مخصوصاً در متافیز استخوان های توبولی بلند رخ می دهد. جذب استخوان با افزایش فعالیت استئوبلاست ها و ایجاد ترابکولاهای استخوانی جدید همراه می باشد. در موارد شدیدتر، قشر استخوان واضحاً نازک شده و مغز استخوان حاوی مقدار

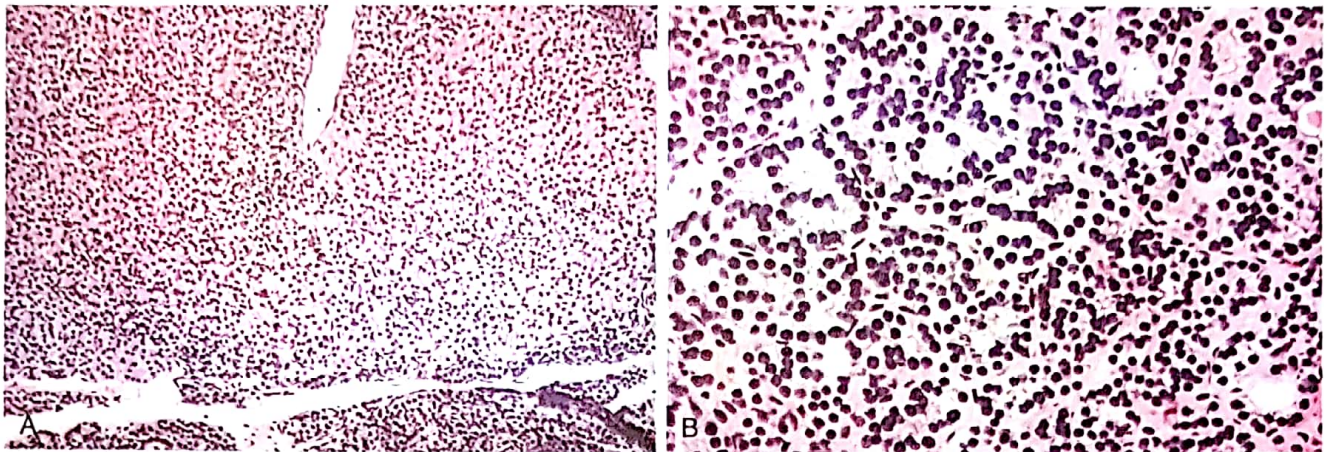


شکل ۱۹-۱۹. اسکن رادیونوکلئید با کمک تکنیتیوم ۹۹، منطقه ای از افزایش برداشت منطبق بر غده پاراتیروئید تحتانی چپ را نشان می دهد (پیکان). مشخص شده است که این بیمار یک آدنوم پاراتیروئید دارد. سینتی گرافی قبل از عمل جراحی در مشخص کردن محل و افتراق آدنوم ها از هیپرپلازی پاراتیروئید (که در آنها بیش از یک غده افزایش برداشت را نشان می دهد) کاربرد دارد.

ریخت شناسی

تغییرات ریخت شناسی در جریان هیپرپاراتیروئیدی اولیه شامل تغییراتی است که در غدد پاراتیروئید و نیز در سایر اعضا به دلیل سطح بالای کلسیم دیده می شود. در ۷۵ تا ۸۰ درصد موارد یکی از پاراتیروئیدها دارای یک آدنوم منفرد است که همانند پاراتیروئید طبیعی ممکن است در مجاورت نزدیک غده تیروئید یا در یک جایگاه اکتوپیک (مثل مدیاستن) قرار داشته باشد. یک آدنوم پاراتیروئید نمادین یک ندول خرمایی رنگ، نرم و با حدود مشخص است که دارای کپسول ظریفی می باشد. براساس تعریف، آدنوم های پاراتیروئید تقریباً همیشه محدود به یک غده هستند (شکل ۱۹-۱۹) و سایر غدد اندازه طبیعی دارند یا گاهی اوقات به دلیل مهار پس نورد ناشی از افزایش سطح کلسیم، چروکیده می شوند. وزن بیشتر آدنوم های پاراتیروئید بین ۰/۵ و ۵ گرم می باشد. از نظر میکروسکوپی آدنوم های پاراتیروئید اغلب از سلول های اصلی تشکیل شده اند (شکل ۱۹-۲۰). در اکثر بیماران، حداقل چند آشیانه از سلول های اکسی فیل بزرگ تر نیز وجود دارند. معمولاً یک حلقه از بافت پاراتیروئید غیر نتوپلاسمی و فشرده که به وسیله کپسول فیبروزه جدا می شود، در حاشیه آدنوم دیده می شود. این یافته یک کنترل مفید درونی است، زیرا سلول های اصلی آدنوم بزرگ تر بوده و تفاوت اندازه هسته های آنها بیشتر از سلول های اصلی طبیعی است. اغلب هسته های بدشکل و پلئومورفیک درون آدنوم مشاهده

1- water clear cell hyperplasia



شکل ۲۰-۱۹. آدنوم سلول اصلی پاراتیروئید. A، در بزرگ‌نمایی پایین یک آدنوم منفرد به طور واضح از بقایای غده (در پایین) جدا شده است. B، جزئیات آدنوم سلول اصلی پاراتیروئید در تصویر با بزرگ‌نمایی بالا. تفاوت مختصری از نظر اندازه هسته و تمایل به تشکیل فولیکول وجود دارد ولی آناپلازی دیده نمی‌شود.

می‌شود. در صورتی که هیپرکلسمی ناشی از پرکاری پاراتیروئید باشد، سطح PTH سرم به صورت نامتناسبی بالاست، ولی اگر هیپرکلسمی ناشی از بیماری پاراتیروئید نباشد (از جمله هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی) سطح سرمی PTH پایین یا غیر قابل اندازه‌گیری است. سایر تغییرات آزمایشگاهی ناشی از افزایش PTH عبارتند از: هیپوفسفاتی و افزایش دفع ادراری کلسیم و فسفات.

هیپرپاراتیروئیدی اولیه از گذشته با مجموعه‌ای از علائم شناخته می‌شد که عبارتند از: «دردهای استخوانی، سنگ‌های کلیوی، صداهای شکمی و ناله‌های روانی»^(۲). درد ثانویه به شکستگی استخوان‌هایی است که بر اثر استئوپوروز یا Osteitis fibrosa cystica ضعیف شده‌اند، یا ناشی از سنگ کلیه همراه با اوروپاتی انسدادی است که زمانی تظاهر برجسته هیپرپاراتیروئیدی اولیه بود. از آنجا که کلسیم سرم امروزه در ارزیابی اغلب بیماران با اختلالات غیر مرتبط (که نیازمند آزمایشات خونی می‌باشند) اندازه‌گیری می‌شود، هیپرپاراتیروئیدی بدون علامت بالینی به صورت زودرس کشف می‌شود. به همین دلیل بسیاری از تظاهرات بالینی کلاسیک مخصوصاً موارد مربوط به استخوان و کلیه، امروزه بسیار کمتر دیده می‌شود. علائم و نشانه‌های دیگری که ممکن است در هیپرپاراتیروئیدی دیده شوند، عبارتند از:

● اختلالات گوارشی شامل یبوست، تهوع، زخم معده،

زیادی بافت فیبرو همراه با کانون‌های خونریزی و تشکیل کیست می‌باشد (osteitis fibrosa cystica) (فصل ۲۰). تجمعات استئوکلاست‌ها، سلول‌های غول‌آسای واکنشی و بقایای خونریزی گاهی توده‌هایی ایجاد می‌کند که ممکن است با نئوپلاسم‌ها اشتباه شوند (تومورهای قهوه‌ای)^(۱) هیپرپاراتیروئیدی). هیپرکلسمی ناشی از افزایش PTH باعث تشکیل سنگ در مجاری ادراری (سنگ کلیه) و آهکی شدن (کلسیفیکاسیون) بافت بینابینی و توپول‌های کلیه می‌شود (نفروکلسینوز). آهکی شدن متاستاتیک ثانویه به هیپرکلسمی ممکن است در سایر نقاط مثل معده، ریه‌ها، میوکارد و عروق خونی نیز ایجاد شود.

ویژگی‌های بالینی

هیپرپاراتیروئیدی اولیه معمولاً بیماری بزرگسالان است که در زنان بیش از مردان دیده شده و نسبت زن به مرد در آن حدود ۴ به ۱ می‌باشد. شایع‌ترین تظاهر هیپرپاراتیروئیدی اولیه افزایش سطح کلسیم یونیزه سرم می‌باشد. در واقع هیپرپاراتیروئیدی اولیه شایع‌ترین علت هیپرکلسمی بدون علامت بالینی می‌باشد. باید توجه داشت که هیپرکلسمی علل دیگری نیز دارد (جدول ۴-۱۹). شایع‌ترین علت هیپرکلسمی دارای علامت بالینی در بزرگسالان سندرم‌های پارانئوپلاستیک ناشی از بدخیمی‌ها و متاستازهای استخوانی می‌باشد (فصل ۵). پیش آگهی مبتلایان به هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی ضعیف است زیرا این حالت بیشتر در مبتلایان به سرطان‌های پیشرفته دیده

1- brown tumor

2- painful bones, renal stones, abdominal groans and psychic moans

جدول ۴-۱۹. علل هیپرکلسمی

کاهش PTH	افزایش PTH
هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی	هیپرپاراتیروئیدی
متاستازهای استئولیتیک	اولیه (آدنوم < هیپرپلازی)*
با واسطه PTH-rP	
مسمومیت با ویتامین D	ثانویه +
بی حرکتی	ثالثیه +
داروها (دیورتیک های تیازیدی)	هیپرکلسمی هیپوکلسیوریک
بیماری های گرانولوماتو	خانوادگی
(سارکوئیدوز)	

PTH: هورمون پاراتیروئید، PTH-rP: پروتئین مرتبط با PTH

* هیپرپاراتیروئیدی اولیه شایع ترین علت هیپرکلسمی در کل می باشد. بدخیمی شایع ترین علت هیپرکلسمی علامت دار می باشد. هیپرپاراتیروئیدی اولیه و بدخیمی مسؤول حدود ۹۰٪ موارد هیپرکلسمی می باشند.

+ هیپرپاراتیروئیدی ثانویه و ثالثیه معمولاً همراه با نارسایی پیش رونده کلیوی می باشند.

نارسایی مزمن کلیوی است. ناهنجاری های استخوانی (استئودistroفی کلیوی) و سایر تغییرات همراه با افزایش PTH در کل از تظاهرات مشابه در جریان هیپرپاراتیروئیدی اولیه خفیف تر هستند. سطح کلسیم سرم در محدوده نزدیک به طبیعی باقی می ماند. زیرا افزایش جبرانی سطح PTH، سطح کلسیم سرم را حفظ می کند. آهکی شدن متاستاتیک عروق خونی (ثانویه به هیپر فسفاتمی)، بندرت باعث آسیب ایسکمیک جدی پوست و سایر اعضا می شود. این فرآیند را گاهی کلسیفیلکسی^(۲) می نامند. در تعداد کمی از بیماران، فعالیت پاراتیروئید ممکن است خود مختار و بیش از حد بوده و در نتیجه هیپرکلسمی ایجاد شود. این فرآیند را گاهی هیپرپاراتیروئیدی ثالثیه می گویند. گاهی جهت کنترل هیپرپاراتیروئیدی در این بیماران، پاراتیروئیدکتومی ضرورت می یابد.

خلاصه

هیپرپاراتیروئیدی

- هیپرپاراتیروئیدی اولیه شایع ترین علت هیپرکلسمی بدون علامت می باشد.
- در اکثر موارد، هیپرپاراتیروئیدی اولیه ناشی از آدنوم تک گیر پاراتیروئید بوده و در موارد کمتری ناشی از

پانکراتیت و سنگ های صفراوی

- تغییرات دستگاه عصبی مرکزی شامل افسردگی، خواب آلودگی و تشنج
 - ناهنجاری های عصبی عضلانی شامل ضعف و هیپوتونی
 - پرادراری و پرنوشی ثانویه
- گرچه بعضی از این تغییرات مثل پرادراری و ضعف عضلانی واضحاً مربوط به هیپرکلسمی است ولی پاتوژنز سایر تظاهرات بیماری ناشناخته می باشد.

هیپرپاراتیروئیدی ثانویه

هیپرپاراتیروئیدی ثانویه به دلیل هر وضعیتی که باعث کاهش مزمن سطح سرمی کلسیم شود، ایجاد می شود. زیرا سطح سرمی پایین کلسیم باعث افزایش فعالیت جبرانی پاراتیروئید می گردد. در حال حاضر نارسایی کلیه شایع ترین علت هیپرپاراتیروئیدی ثانویه می باشد. مکانیسم های ایجاد هیپرپاراتیروئیدی ثانویه ناشی از نارسایی مزمن کلیوی پیچیده بوده و هنوز کاملاً شناخته نشده است. نارسایی مزمن کلیوی باعث کاهش دفع ادراری فسفات شده که منجر به هیپر فسفاتمی می گردد. بالا رفتن سطح سرمی فسفات مستقیماً باعث کاهش سطح کلسیم سرم شده و در نتیجه فعالیت غده پاراتیروئید را تحریک می نماید. همچنین، از دست رفتن بافت کلیوی باعث کاهش α_1 - هیدروکسیلاز در دسترس (که جهت ساخت شکل فعال ویتامین D مورد نیاز است) می شود، و این امر باعث کاهش جذب گوارشی کلسیم می گردد (فصل ۷).

ریخت شناسی

غدد پاراتیروئید در جریان هیپرپاراتیروئیدی ثانویه، هیپرپلاستیک هستند. همانند هیپرپاراتیروئیدی اولیه، بزرگ شدن غدد لزوماً قرینه نمی باشد. از نظر میکروسکوپی غدد هیپرپلاستیک حاوی تعداد زیادتری سلول اصلی یا سلول های دارای سیتوپلاسم فراوان روشن هستند (سلول شفاف آبی)^(۱). این سلول ها به صورت منتشر یا مولتی ندولار پخش شده اند. تعداد سلول های چربی کاهش یافته است. تغییرات استخوانی مشابه هیپرپاراتیروئیدی اولیه ممکن است دیده شود. آهکی شدن (کلسیفیکاسیون) متاستاتیک ممکن است در بسیاری از بافت ها دیده شود.

ویژگی های بالینی

تظاهرات بالینی هیپرپاراتیروئیدی ثانویه عمدتاً همان تظاهرات

1- water clear cells

2- Calciophylaxis

- فقدان مادرزادی: معمولاً همراه با آپلازی تیموس (سندرم دی جرج) و نقایص قلبی ثانویه به حذف در کروموزوم 22q11.2 رخ می‌دهد (فصل ۶).
- هیپوپاراتیروئیدی خود ایمن: یک سندرم ارثی کمبود چند غده‌ای است که به علت اتوآنتی‌بادی‌هایی برضداعضاء درون ریز متعدد (پاراتیروئید، تیروئید، آدرنال‌ها و پانکراس) ایجاد می‌شود. گاهی اوقات عفونت مزمن قارچی پوست و غشاهای مخاطی (کاندیدیاز مخاطی - جلدی) در این افراد دیده می‌شود. این وضعیت در اثر جهش‌هایی در ژن تنظیم‌کننده خودایمنی (AIRE) رخ می‌دهد و در مبحث آدرنالیت خود ایمن بیشتر بحث می‌شود. به عنوان یکی از پیامدهای شکست تحمل خودی، این بیماران اتوآنتی‌بادی‌هایی علیه IL-17 خود می‌سازند که سبب افزایش استعداد به عفونت‌های کانیدیایی می‌شود (که در آنها پاسخ $TH17$ نقش حفاظتی مهمی دارد).

تظاهرات بالینی اصلی هیپوپاراتیروئیدی را می‌توان به هیپوکالسمی نسبت داد و عبارتند از: افزایش تحریک‌پذیری عصبی عضلانی (احساس سوزن سوزن شدن، اسپاسم عضلانی، شکلک‌های صورت و اسپاسم مداوم کارپوپدال یا تانانی)، آریتمی‌های قلبی و گاهی اوقات افزایش فشار داخل جمجمه و تشنج. تغییرات ریخت‌شناسی معمولاً واضح نیستند، ولی ممکن است شامل آب مروارید، آهکی شدن هسته‌های قاعده‌ای مغز و ناهنجاری‌های دندانی باشند.

هیپرپلازی پاراتیروئید می‌باشد.

- آدنوم‌های پاراتیروئید منفرد هستند، در حالی که هیپرپلازی یک فرآیند چند غده‌ای است.
- تظاهرات اسکلتی هیپرپاراتیروئیدی عبارتند از: برداشت استخوانی، *osteitis fibrosa cystica* و تومورهای قهوه‌ای. تغییرات کلیوی شامل نفرولیتiaz (سنگ) و نفرولکسینوز می‌باشند.
- تظاهرات بالینی هیپرپاراتیروئیدی را می‌توان به صورت زیر خلاصه کرد «دردهای استخوانی، سنگ‌های کلیوی، صدا‌های شکمی و ناله‌های روانی»
- هیپرپاراتیروئیدی ثانویه اغلب در جریان نارسایی کلیوی ایجاد شده و در طی آن غدد پاراتیروئید هیپرپلاستیک می‌شوند.
- بدخیمی‌ها مهم‌ترین علت هیپرکالسمی علامت‌دار هستند که از متاستازهای استئولیتیک یا رهاشدن پروتئین مرتبط با PTH از تومورهای غیرپاراتیروئیدی ناشی می‌شود.

هیپوپاراتیروئیدی

- شیوع هیپوپاراتیروئیدی بسیار کمتر از هیپرپاراتیروئیدی است. علل اصلی هیپوپاراتیروئیدی عبارتند از:
- هیپوپاراتیروئیدی ناشی از برداشت جراحی: خارج کردن غیرعمدی پاراتیروئید در جریان تیروئیدکتومی یا سایر جراحی‌های بازکننده گردن، شایع‌ترین علت آن است.

پانکراس درون ریز

پلی‌پتید پانکراسی منحصر به فرد هستند (پپتید روده‌ای وازواکتیو، VIP)، که اثرات گوارشی متعددی از قبیل تحریک ترشح آنزیم‌های معدی و روده‌ای و مهار تحرک روده دارد. مهم‌ترین بیماری پانکراس درون ریز دیابت شیرین است که در اثر کمبود ترشح یا فعالیت انسولین ایجاد می‌شود.

دیابت شیرین

دیابت شیرین یک بیماری منفرد نیست بلکه گروهی از اختلالات متابولیک است که تابلوی زمینه‌ای مشترک تمام آنها هیپرگلیسمی است. هیپرگلیسمی در دیابت ناشی از نقایص ترشح انسولین، عملکرد انسولین و به صورت شایع‌تر هر دو می‌باشد. هیپرگلیسمی مزمن و عدم تنظیم متابولیک ناشی از

پانکراس درون ریز شامل حدود یک میلیون خوشه سلولی میکروسکوپی است که جزایر لانگرهانس نامیده می‌شوند. این جزایر دارای چهار نوع سلول اصلی هستند (سلول‌های α ، β و δ و PP (پلی‌پتید پانکراسی)). این سلول‌ها را می‌توان از نظر ریخت‌شناسی با توجه به خصوصیات رنگ‌پذیریشان، خصوصیات فراساختاری گرانول‌هایشان و محتوای هورمون‌هایشان از هم افتراق داد. سلول‌های β ، انسولین تولید می‌کنند، که قوی‌ترین هورمون آنابولیک شناخته شده است و اثرات متعدد سازنده و تقویت‌کننده رشد دارد. سلول‌های α ، گلوکاگون تولید می‌کنند. این هورمون از طریق فعالیت گلیکونولیتیک خود در کبد باعث هیپرگلیسمی می‌شود. سلول‌های δ حاوی سوماتواستاتین بوده که آزادشدن انسولین و گلوکاگون را مهار می‌کنند و سلول‌های PP حاوی یک

خطر ساز همزمان می باشد (فصل ۹).

طبقه بندی

گرچه هیپرگلیسمی تابلوی مشترک تمام اشکال دیابت شیرین است ولی علت زمینه ساز آن بسیار متغیر می باشد. اکثریت موارد دیابت را می توان به دو گروه اصلی تقسیم بندی کرد:

- دیابت نوع ۱ (T1D): با کمبود مطلق ترشح انسولین به دلیل تخریب سلول های بتای پانکراس (اغلب ناشی از یک فرآیند خود ایمنی) مشخص می شود. دیابت نوع ۱ مسؤول حدود ۱۰٪ تمام بیماران می باشد.

- دیابت نوع ۲ (T2D): حاصل مجموعه مقاومت محیطی به عملکرد انسولین و پاسخ جبرانی ناکافی ترشح انسولین توسط سلول های β پانکراس (کمبود نسبی انسولین) است. حدود ۸۰ تا ۹۰ درصد بیماران، مبتلا به دیابت نوع ۲ می باشند.

انواع علل تکثری و ثانویه مسؤول سایر موارد دیابت هستند (جدول ۵-۱۹). باید بر این نکته تأکید کرد که گرچه انواع اصلی دیابت ساز و کارهای پاتوژنیک متفاوتی دارند، ولی عوارض طولانی مدت در کلیه، چشم، اعصاب و عروق خونی مشابه بوده و از علل بیماری و مرگ بیماران می باشد.

فیزیولوژی طبیعی انسولین و هومئوستاز گلوکز

قبل از بحث درباره پاتوژنز دو نوع اصلی دیابت، فیزیولوژی انسولین و متابولیسم گلوکز را به صورت مختصر مرور می کنیم. هومئوستاز طبیعی گلوکز به شدت توسط سه فرآیند مرتبط با هم تنظیم می شود: (۱) تولید گلوکز در کبد، (۲) برداشت و مصرف گلوکز توسط بافت های محیطی مخصوصاً عضله اسکلتی و (۳) عملکرد انسولین و هورمون های تنظیم کننده متقابل (مثل گلوکاگون).

عملکرد متابولیک اصلی انسولین افزایش میزان انتقال گلوکز به داخل سلول های خاص بدن می باشد (شکل ۲۱-۱۹). اینها شامل سلول های عضله مخطط (شامل سلول های میوکاردا) و به مقدار کمتر آدیپوسیت ها می باشند که در مجموع حدود دو سوم کل وزن بدن را تشکیل می دهند. برداشت گلوکز در سایر بافت های محیطی، مخصوصاً مغز مستقل از انسولین است، در سلول های عضلانی، گلوکز یا به

دیابت شیرین می تواند باعث آسیب ثانویه اعضای متعددی مخصوصاً کلیه ها، چشم ها، اعصاب و عروق خونی شود. براساس اطلاعات انجمن دیابت آمریکا، دیابت حدود ۲۰ میلیون کودک و بزرگسال را در ایالات متحده مبتلا کرده است (حدود ۷٪ جمعیت)، که حدود یک سوم آنها از هیپرگلیسمی خود بی اطلاع هستند. هر سال خود ۱/۵ میلیون مورد جدید دیابت در ایالات متحده شناسایی می شود و دیابت علت اصلی بیماری کلیوی مرحله نهایی، نابینایی با شروع در بزرگسالی و قطع غیر تروماتیک اندام تحتانی می باشد. ۵۴ میلیون بزرگسال سر درگم در این کشور پره دیابت دارند که به صورت افزایش قند خون که به حد معیار پذیرفته شده برای تشخیص دیابت نمی رسد، تعریف می شود (بعداً در این مورد بحث می شود). افراد مبتلا به پره دیابت خطر افزایش یافته ای برای ابتلا به دیابت آشکار دارند.

تشخیص

سطح گلوکز خون به صورت طبیعی در محدوده بسیار باریکی معمولاً بین ۷۰ تا ۱۲۰ میلی گرم در دسی لیتر حفظ می شود. تشخیص دیابت با توجه بالا بودن قند خون و براساس هر یک از سه معیار زیر اثبات می گردد:

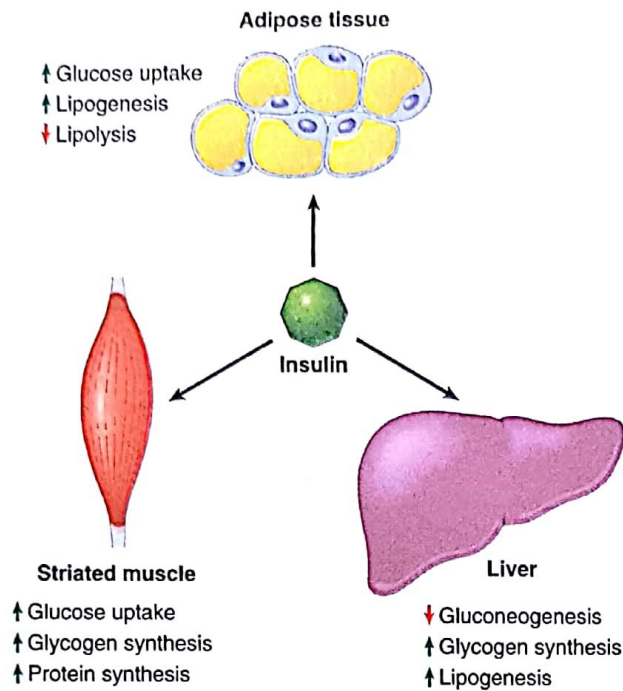
۱. غلظت گلوکز خون تصادفی 200 mg/dL یا بالاتر، همراه با علائم و نشانه های کلاسیک (در زیر ذکر شده اند).

۲. غلظت گلوکز ناشتا 126 mg/dL یا بالاتر در بیش از یک اندازه گیری

۳. تست تحمل گلوکز خوراکی^(۱) (OGTT) غیر طبیعی که در آن غلظت گلوکز دو ساعت بعد از مصرف یک مقدار استاندارد کربوهیدرات (۷۵ گرم گلوکز) 200 mg/dL یا بالاتر باشد.

اختلال متابولیسم کربوهیدرات در امتداد یک طیف به پیش می رود. افرادی که مقدار گلوکز سرمی ناشتای آنها کمتر از 110 mg/dL یا بعد از OGTT کمتر از 140 mg/dL باشد، یوگلیسمیک هستند. در صورتی که گلوکز سرمی ناشتا بیشتر از 110 و کمتر از 126 mg/dL یا مقدار OGTT بیش از 140 و کمتر از 200 mg/dL باشد، بیمار مبتلا به اختلال تحمل گلوکز است و به عنوان پره دیابت شناخته می شود. مبتلایان به اختلال تحمل گلوکز خطر بالایی از نظر پیشرفت به سمت دیابت آشکار در طی زمان دارند و حدود ۵ تا ۱۰ درصد آنها هر سال دچار دیابت شیرین تمام عیار می شوند. به علاوه، مبتلایان به اختلال تحمل گلوکز در معرض خطر بیماری قلبی عروقی نیز هستند. علت این امر اختلال متابولیسم کربوهیدرات و وجود عوامل

1- oral glucose tolerance test



شکل ۲۱-۱۹. عملکردهای متابولیک انسولین در عضلات مخطط، بافت چربی و کبد.

صورت گلیکوژن ذخیره می‌شود یا اکسید شده و تبدیل به آدنوزین تری فسفات (ATP) می‌گردد. در بافت چربی، گلوکز عمدتاً به صورت چربی ذخیره می‌شود. انسولین علاوه بر تقویت ساخته شدن چربی (لیپوژن)، تجزیه آن (لیپولیز) را نیز در آدیپوسیت‌ها مهار می‌کند. به صورت مشابه، انسولین برداشت اسیدهای آمینه و ساخته شدن پروتئین را تقویت کرده در حالی که تجزیه پروتئین را مهار می‌نماید. بنابراین، اثرات متابولیک انسولین را می‌توان به عنوان اثرات آنابولیک همراه با افزایش تولید و کاهش تجزیه گلیکوژن، لیپید و پروتئین خلاصه کرد. علاوه بر این اثرات متابولیک، انسولین اعمال میتوز متعدد از قبیل آغاز ساخته شدن DNA در بعضی سلول‌ها و تحریک رشد و تمایز آنها نیز دارد.

انسولین تولید گلوکز از کبد را کاهش می‌دهد. انسولین و گلوکاگون اثرات تنظیمی معکوسی بر هومئوستاز گلوکز دارند. در شرایط ناشتایی، سطح پایین انسولین و سطح بالای گلوکاگون گلوکونئوژن و گلیکوژنولیز (تجزیه گلیکوژن) کبدی را تسهیل کرده ولی ساخته شدن گلیکوژن را کاهش می‌دهد و در نتیجه مانع از هیپوگلیسمی می‌گردد. بنابراین سطح گلوکز پلاسمایی ناشتا به وسیله برون‌ده گلوکز کبد تعیین می‌شود. به دنبال غذا

جدول ۵-۱۹. طبقه‌بندی دیابت شیرین

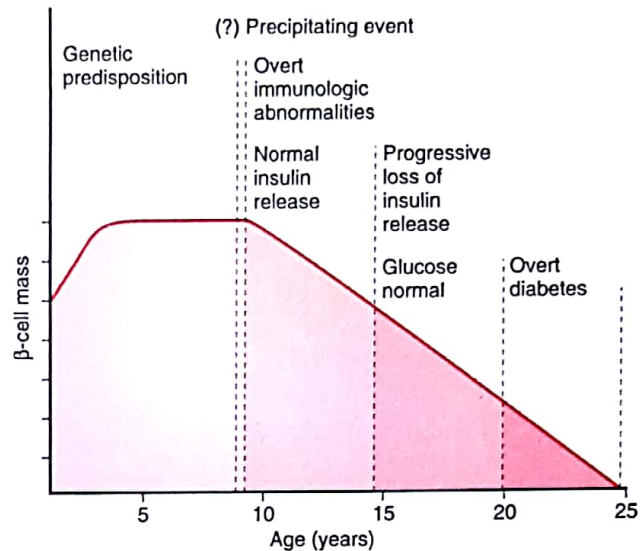
- ۱ - دیابت نوع ۱
 - تخریب سلول β منجر به کمبود مطلق انسولین می‌گردد.
- ۲ - دیابت نوع ۲
 - ترکیبی از مقاومت به انسولین و اختلال عملکرد سلول β
- ۳ - نقایص ژنتیکی عملکرد سلول β
 - دیابت جوانان با آغاز در زمان بلوغ^(۱) (MODY) ناشی از جهش در:
 - ژن فاکتور هسته‌ای هپاتوسیت ۴ آلفا (HNF-4 α) - MODY1
 - ژن گلوکوکیناز (GCK) - MODY2
 - ژن فاکتور هسته‌ای هپاتوسیت ۱ آلفا (HNF-1 α) - MODY3
 - ژن هومئوباکس ۱ پانکراسی و دئودنال (PDX1) - MODY4
 - ژن فاکتور هسته‌ای هپاتوسیت ۱ بتا (HNF-1 β) - MODY5
 - ژن فاکتور تمایز نورونیک ۱ (NEURO D1) - MODY6
 - دیابت و ناشنوایی به ارث رسیده از مادر (MIDD) ناشی از جهش‌های DNA میتوکندریایی (3243A \rightarrow G)
 - نقص در تبدیل پروانسولین
 - جهش‌های ژن انسولین
- ۴ - نقایص ژنتیکی در عملکرد انسولین
 - جهش‌های گیرنده انسولین
- ۵ - نقایص پانکراس برون‌ریز
 - پانکراتیت مزمن
 - برداشتن پانکراس
 - نئوپلاسم
 - فیبروز کیستیک
 - هموکروماتوز
 - پانکراتوپاتی فیبروزه همراه با سنگ
- ۶ - اندوکرینوپاتی‌ها
 - زیادی هورمون رشد (آکرومگالی)
 - سندرم کوشینگ
 - هیپر تیروئیدی
 - فئوکروموسیتوم
 - گلوکاکونوما
- ۷ - عفونت‌ها
 - عفونت سیتومگالوویروس
 - عفونت کوکساکسی ویروس B
 - سرخیچه مادرزادی
- ۸ - داروها
 - گلوکوکورتیکوئیدها
 - هورمون‌های تیروئیدی
 - آگونیست‌های بتا - آدرنرژیک
- ۹ - سندرم‌های ژنتیکی همراه با دیابت
 - سندرم داون
 - سندرم کلاین فیلتر
 - سندرم ترنر
- ۱۰ - دیابت شیرین بارداری
 - دیابت مرتبط با حاملگی

1- Maturity-onset diabetes of the young

بیماری حاصل یک حمله خود ایمنی مزمن به سلول های β است که معمولاً سال ها قبل از آشکار شدن بیماری آغاز می گردد (شکل ۲۲-۱۹). تظاهرات کلاسیک بیماری (هیپرگلیسمی و کتوز) در اواخر این سیر و بعد از تخریب بیش از ۹۰٪ سلول های β ، روی می دهد. اختلال ایمنی اساسی در دیابت نوع ۱، شکست در تحمل خودی سلول های T است. این شکست تحمل ممکن است ناشی از نقص در حذف کلونال سلول های T ضد خودی در تیموس و نیز اختلال در عملکرد سلول های T تنظیم کننده یا مقاومت سلول های T مجری نسبت به مهار شدن توسط سلول های تنظیم کننده باشد. بنابراین نه تنها سلول های T ضد خودی زنده می مانند بلکه نسبت به آنتی ژن های خودی واکنش می دهند.

جای تعجب نیست که اتوآنتی بادی هایی برضد آنتی ژن های مختلف سلول β مثل انسولین و آنزیم گلو تامیک اسید دکربوکسیلاز سلول β در خون ۷۰ تا ۸۰ درصد بیماران یافت می شود. در موارد نادری که ضایعات پانکراسی در اوایل سیر بیماری مورد بررسی قرار گرفته اند، نکرز سلول های β و ارتشاح لنفوسیتی در جزایر مشاهده شده است (که انسولیت نامیده می شود).

همانند اکثر بیماری های خود ایمنی، پاتوژن دیابت نوع ۱ نیز حاصل همکاری استعداد ژنتیکی و عوامل محیطی است. مطالعات بررسی کننده کل ژنوم^(۱) (فصل ۶) بیش از ۲۰ ناحیه مستعد کننده برای دیابت نوع ۱ را شناسایی کرده اند. از بین این ژن ها، جایگاه مستعد کننده اصلی برای دیابت نوع ۱ در منطقه کروموزومی 6p21 واقع شده است که مولکول های MHC کلاس II (HLA-D) را کد می کند. بین ۹۰ تا ۹۵ درصد بیماران سفید پوست مبتلا به دیابت نوع ۱ در مقابل حدود ۴۰٪ افراد سالم، دارای HLA-DR3 یا DR4 یا هر دو می باشند. همچنین ۴۰ تا ۵۰ درصد بیماران در مقابل ۵٪ افراد سالم هتروزیگوت DR3/DR4 هستند. قابل توجه است که با وجود خطر نسبی بالای دیابت نوع ۱ در افرادی که آلل های خاص کلاس II را دارند، اکثر افرادی که این آلل ها را به ارث برده اند، دچار بیماری نمی شوند. چندین ژن غیر HLA نیز برای دیابت نوع ۱ مستعد کننده است که عبارتند از پلی مورفیسم هایی در ژن کد کننده خود انسولین و نیز CTLA-4 و PTPN22. CTLA-4 یک گیرنده مهاری سلول T است و PTPN22 یک تیروزین فسفاتاز پروتئینی می باشد. به نظر می رسد هر دو اینها



شکل ۲۲-۱۹. مراحل ایجاد دیابت شیرین نوع ۱. مراحل از چپ به راست فهرست شده اند و توده سلول β در برابر سن رسم شده است.

خوردن، سطح انسولین افزایش یافته و سطح گلوکاگون در پاسخ به بار زیاد گلوکز کاهش می یابد. مهم ترین محرکی که ترشح انسولین را تحریک می کند، خود گلوکز است که باعث آغاز تولید انسولین در سلول های β پانکراس می گردد. در بافت های محیطی (عضله اسکلتی و بافت چربی)، انسولین ترشح شده به گیرنده انسولین متصل می شود و تعدادی از پاسخ های داخل سلولی را آغاز می کند که باعث تقویت برداشت گلوکز و مصرف گلوکز بعد از صرف غذا می شوند. این امر باعث حفظ هومئوستاز گلوکز می گردد. اختلال در نقاط مختلف این آبشار پیچیده ایجاد سیگنال، از تولید و آزاد شدن انسولین توسط سلول های β تا برهم کنش های گیرنده انسولین در بافت های محیطی، می تواند باعث ایجاد فتوتیپ دیابت گردد.

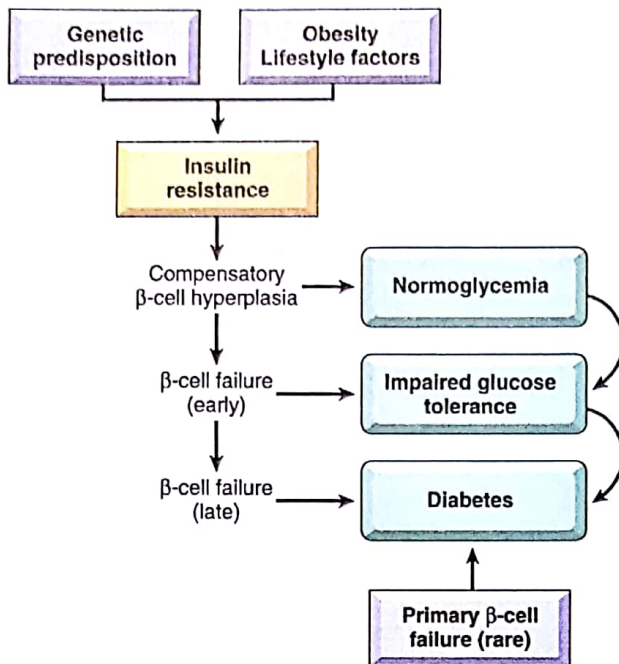
پاتوژنز

دیابت شیرین نوع ۱

دیابت نوع ۱ یک بیماری خود ایمنی است که در آن تخریب جزایر عمدتاً به دلیل واکنش ایمنی سلول های مجری برضد آنتی ژن های درون زاد سلول β رخ می دهد. دیابت نوع ۱ معمولاً در دوران کودکی آغاز می شود، با شروع بلوغ تظاهر کرده و با افزایش سن پیشرفت می کند. بیشتر مبتلایان به دیابت نوع ۱ جهت بقا به مصرف انسولین برون زاد نیازمند بوده و بدون انسولین دچار عوارض متابولیک جدی مثل کتواسیدوز حاد و کما می شوند.

گرچه شروع بالینی دیابت نوع ۱ ناگهانی است ولی این

1- Genome-wide association studies



شکل ۲۳-۱۹. پاتوژنز دیابت شیرین نوع ۲. استعداد ژنتیکی و عوامل محیطی باعث مقاومت به انسولین می‌شوند. هیپرپلازی جبرانی سلول بتا باعث حفظ سطح طبیعی گلوکز شده ولی نهایتاً اختلال عملکرد ترشح سلول بتا منجر به اختلال تحمل گلوکز و در نهایت دیابت واضح می‌گردد. موارد نادری از نارسایی اولیه سلول بتا مستقیماً و بدون ایجاد مقاومت به انسولین باعث دیابت نوع ۲ می‌شوند.

مقاومت به انسولین

مقاومت به انسولین به صورت ناتوانی یافت هدف در ایجاد پاسخ طبیعی به انسولین تعریف می‌شود. مقاومت به انسولین سبب کاهش برداشت گلوکز توسط عضلات، کاهش گلیکولیز و اکسیداسیون اسیدهای چرب در کبد و ناتوانی در سرکوب گلوکوکورتیکوئید کبدی می‌گردد. انواع مختلفی از نقایص عملکردی در مسیر پیام‌رسانی انسولین در مقوله مقاومت به انسولین گزارش شده‌اند که انتقال پیام را مختل می‌کنند (مثل کاهش فعالیت وابسته به فسفریلاسیون گیرنده انسولین و اجزاء پایین دست آن). کمتر عاملی به اندازه چاقی در ایجاد مقاومت به انسولین اهمیت دارد.

چاقی و مقاومت به انسولین

ارتباط چاقی با دیابت نوع ۲ از دهه‌ها پیش شناسایی شده است و

پاسخ‌های سلول T را مهار می‌کنند. بنابراین پلی‌مورفیسم‌هایی که با فعالیت عملکردی اینها تداخل داشته باشند، زمینه‌ای را برای فعالیت بیش از حد سلول‌های T فراهم می‌کند. پلی‌مورفیسم در ژن انسولین ممکن است بیان این پروتئین را در تیموس کاهش دهد و بنابراین سلول‌های T واکنش دهنده با این پروتئین خودی، از بین نروند (فصل ۴). شواهدی وجود دارد که عوامل محیطی مخصوصاً عفونت‌ها ممکن است در دیابت نوع ۱ دخیل باشند. پیشنهاد شده است که برخی ویروس‌ها (به ویژه ویروس‌های اریون، سرخک و کوکساکسی B) ممکن است یک عامل آغازگر باشند، شاید به این علت که بعضی آنتی‌ژن‌های ویروسی از نظر آنتی‌ژنی مشابه آنتی‌ژن‌های سلول β بوده (تقلید مولکولی) و سبب آسیب به جزایر به عنوان ناظر واقعه^(۱) می‌شوند. ولی این عقیده هنوز اثبات نشده است.

دیابت شیرین نوع ۲

دیابت نوع ۲ نمونه بارز بیماری‌های پیچیده چندعاملی^(۲) است. عوامل محیطی از قبیل زندگی بی‌تحرک و عادات غذایی آشکارا در این میان نقش دارند و در ادامه بحث به ارتباط آن با چاقی پرداخته شده است. عوامل ژنتیکی نیز در پاتوژنز این بیماری دخیلند به طوری که میزان بروز همزمان در دوقلوهای تک‌تخمی ۳۵٪ تا ۶۰٪ است در حالی که در دوقلوهای دوتخمی نصف این مقدار می‌باشد. این میزان بروز همزمان بیماری حتی از دیابت نوع ۱ هم بالاتر می‌باشد و وجود یک جزء ژنتیکی بزرگتر را در دیابت نوع ۲ مطرح می‌کند. شواهد بیشتری درباره اساس ژنتیکی این بیماری از مطالعات عظیم بررسی کل ژنوم حاصل شده است که بیش از یک دو جین جایگاه مستعدکننده به نام ژن‌های «دیابتوژنیک» را شناسایی کرده است. برخلاف دیابت نوع ۱ این بیماری به ژن‌های دخیل در تحمل و تنظیم ایمنی (مثل HLA و CTLA4) ربطی ندارد و فاقد اساس خودایمنی می‌باشد. دو اثر متابولیک مشخصه دیابت نوع ۲ عبارتند از: (۱) کاهش توانایی بافت‌های محیطی در پاسخ به انسولین (مقاومت به انسولین) و (۲) اختلال عملکرد سلول β که باعث ترشح ناکافی انسولین در شرایط مقاومت به انسولین و هیپرگلیسمی می‌گردد (شکل ۲۳-۱۹). مقاومت به انسولین پیش‌درآمد ایجاد هیپرگلیسمی است و با افزایش جبرانی عملکرد سلول بتا و هیپرانسولینمی در مراحل اولیه بیماری دیابت همراهی دارد.

1- bystander damage

2- complex multipactorial disease

کنند. اینفلامازوم یک مجموعه چند پروتئینی سیتوپلاسمی است که سبب ترشح سیتوکاین $IL-1\beta$ می‌شود (فصل ۲). $IL-1\beta$ نیز به نوبه خود باعث ترشح سیتوکاین‌های پیش‌التهابی بیشتر از ماکروفاژها، جزیار و سایر سلول‌ها شده که به جریان خون آزاد می‌شوند و در محل‌های اصلی عملکرد انسولین اثر می‌کنند و سبب مقاومت به انسولین می‌شوند. بنابراین FFA‌های اضافی می‌توانند در بافت‌های محیطی هم به طور مستقیم و هم غیرمستقیم از طریق آزادسازی سیتوکاین‌های پیش‌التهابی مسیر پیام‌رسانی انسولین را مهار کنند. تعجبی ندارد که در حال حاضر مطالعات متعددی روی آنتاگونیست‌های سیتوکاین‌ها (به ویژه $IL-1\beta$) در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در حال انجام است.

- نقش آدیپوکاین‌ها: بافت چربی تنها یک مخزن غیرفعال چربی نیست، بلکه می‌تواند به عنوان یک عضو درون‌ریز دارای عملکرد باشد و باعث رهاشدن آدیپوکاین‌ها در پاسخ به تحریکات خارج سلولی یا تغییر در وضعیت متابولیک گردد. بنابراین آدیپوسیت‌ها $IL-1\beta$ و سایر سیتوکاین‌های پیش‌التهابی را در پاسخ به FFA‌های بیش از حد به جریان خون می‌ریزند و مقاومت محیطی به انسولین را افزایش می‌دهند. برعکس، آدیپونکتین یک آدیپوکاین با فعالیت ایجاد حساسیت نسبت به انسولین می‌باشد و احتمالاً از طریق کاهش پاسخ التهابی عمل می‌کند.
- گیرنده γ فعال‌کننده تکثیر پراکسی زوم ($PPAR\gamma$): $PPAR\gamma$ یک گیرنده هسته‌ای و عامل رونویسی در بافت چربی است که نقشی اساسی در تمایز آدیپوسیت‌ها دارد. گروهی از داروهای ضد دیابتی به نام تiazolidinediones به عنوان لیگاند‌های آگونیست $PPAR\gamma$ عمل می‌کنند و حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشند. فعال شدن $PPAR\gamma$ ترشح آدیپوکاین‌های ضد هیپرگلیسمی نظیر آدیپونکتین را افزایش داده و رسوب FFA‌ها را از کبد و عضله اسکلتی به سمت بافت چربی منحرف می‌کند.

اختلال عملکرد سلول‌های بتا

اختلال عملکرد سلول‌های بتا در دیابت نوع ۲ مطرح‌کننده ناتوانی این سلول‌ها جهت سازگاری با نیاز طولانی مدت ناشی از مقاومت محیطی به انسولین و افزایش ترشح انسولین می‌باشد. در شرایط مقاومت به انسولین، در ابتدا ترشح انسولین در هر

در اکثریت بیماران مبتلا چاقی احشایی شایع است. مقاومت به انسولین حتی در چاقی ساده بدون همراهی با هیپرگلیسمی هم وجود دارد و نشان‌دهنده اختلال اساسی در پیام‌رسانی انسولین در زمینه ازدیاد چربی می‌باشد. در واقع اصطلاح سندرم متابولیک به مجموعه‌ای از یافته‌ها اشاره دارد که عبارتند از چاقی احشایی همراه با مقاومت به انسولین، عدم تحمل گلوکز و عوامل خطر قلبی عروقی نظیر افزایش فشارخون و نمایه چربی^(۱) غیرطبیعی (فصل ۷). افراد دچار سندرم متابولیک در صورت عدم کاهش وزن و تغییر سبک زندگی در معرض خطر قابل توجهی برای ابتلا به دیابت نوع ۲ آشکار هستند که این امر بر اهمیت چاقی در پاتوژنز بیماری تأکید می‌ورزد. با افزایش شاخص توده بدنی^(۲) (معیاری از محتوای چربی بدن)، خطر ایجاد دیابت افزایش می‌یابد این امر مطرح‌کننده ارتباط دوز - پاسخ بین چربی بدن و مقاومت به انسولین است. هر چند که بسیاری از جزئیات «محور بافت چربی - انسولین» هم چنان روشن نشده است، ولی اطلاعات ما در زمینه مسیرهایی که منجر به مقاومت به انسولین می‌گردند، افزایش قابل توجهی یافته است (شکل ۲۴-۱۹):

- نقش اسیدهای چرب آزاد (FFA_s): مطالعات مقطعی ارتباط معکوس بین FFA‌های ناشتای پلاسما و حساسیت به انسولین را نشان داده‌اند. سطوح تری‌گلیسریدهای داخل سلولی اغلب در بافت عضلانی و کبدی در افراد چاق افزایش قابل توجهی می‌یابد. احتمالاً علت آن رسوب FFA‌های زیادی موجود در گردش خون در این اعضا می‌باشد. تری‌گلیسریدهای داخل سلولی و محصولات متابولیسم اسیدهای چرب، مهارکننده‌های قوی ایجاد سیگنال از طریق انسولین بوده و در نتیجه سبب مقاومت اکتسابی نسبت به انسولین می‌شوند. این اثرات «لیپوتوکسیک» FFA‌ها احتمالاً از طریق کاهش فعالیت پروتئین‌های کلیدی مسیر ایجاد سیگنال انسولین اعمال می‌شود.
- نقش التهاب: در طول چند سال اخیر التهاب به عنوان یک عامل مهم در پاتوژنز دیابت نوع ۲ مورد توجه قرار گرفته است. امروزه مشخص شده است که یک محیط التهابی فرضی منجر به ایجاد مقاومت محیطی نسبت به انسولین و نیز اختلال عملکرد سلول‌های بتا می‌شود (این محیط التهابی در اثر سیتوکاین‌های پیش‌التهابی ترشح شده در پاسخ به ازدیاد مواد غذایی نظیر FFA‌ها ایجاد می‌شود و ناشی از یک فرآیند خودایمنی مثل دیابت نوع ۱ نمی‌باشد) (قسمت بعدی را ببینید). FFA‌های اضافی درون ماکروفاژها و سلول‌های بتا می‌توانند اینفلامازوم را درگیر

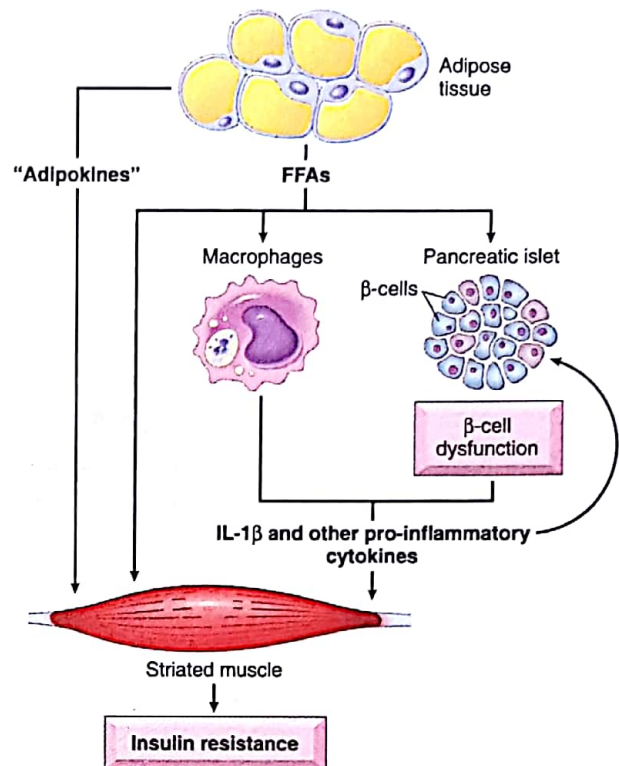
1- lipid profiles

2- body mass index

کرده و سبب فراخوانی سلول‌های تک‌هسته‌ای (ماکروفاژها و سلول‌های T) به داخل جزایر شوند که خود این مسئله باعث تولید موضعی سیتوکاین‌های بیشتر می‌شود. حاصل این ریزمحیط التهابی غیرطبیعی، اختلال عملکرد سلول بتا و در نهایت مرگ این سلول‌ها است. جایگزینی آمیلوئید در جزایر، یافته‌ی مشخصه‌ی افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ طول کشیده است و در بیش از ۹۰٪ جزایر دیابتی مورد ارزیابی، مشاهده می‌شود (قسمت بعدی را ببینید). پلی‌پتید آمیلوئید جزیره^(۱) (IAPP) که آمیلین^(۲) هم نامیده می‌شود به همراه انسولین توسط سلول‌های بتا ترشح شده و تجمع غیرطبیعی آن منجر به ایجاد آمیلوئید می‌گردد. IAPP، اینفلامازوم را نیز درگیر کرده و ترشح IL-1 β را تحریک می‌کند و بنابراین حمله التهابی به سلول‌های بتای باقی مانده را حتی در اواخر سیر بیماری امتداد می‌دهد.

اشکال تک‌ژنی دیابت

دیابت نوع ۱ و ۲ از نظر ژنتیکی پیچیده بوده و علی‌رغم همراهی با جایگاه‌های مستعد کننده متعدد، هیچ نقص ژنتیکی منفردی مسئول استعداد برای این وضعیت‌ها نمی‌باشد. برعکس، اشکال تک‌ژنی دیابت (جدول ۵-۱۹) مثال‌های نامعمول فنوتیپ دیابتی هستند که ثانویه به جهش در یک ژن منفرد که باعث از دست رفتن عملکرد آن می‌شوند، روی می‌دهند. علل تک‌ژنی دیابت هم از نقایص اولیه عملکرد سلول بتا و هم نقص در ایجاد سیگنال توسط گیرنده انسولین ناشی می‌شوند. بزرگترین زیرگروه بیماران در این دسته، از گذشته «دیابت جوانان با آغاز در بلوغ»^(۳) (MODY) نامیده می‌شدند. این نامگذاری به دلیل شباهت سطحی آن با دیابت نوع ۲ و وقوع آن در بیماران جوان می‌باشد. MODY حاصل جهش‌های غیرفعال‌کننده در یکی از شش ژن مربوطه است. علل ناشایع‌تر آن شامل «دیابت و ناشنوایی دوطرفه به ارث رسیده از مادر» ثانویه به جهش DNA میتوکندریال و نیز جهش‌هایی درون ژن خود انسولین است که عمدتاً با دیابت در دوره نوزادی تظاهر می‌کند. در نهایت، موارد نادری از جهش در گیرنده انسولین وجود دارد که ساخته‌شدن گیرنده، اتصال انسولین یا انتقال پیام بعدی را تحت تأثیر قرار داده و می‌تواند سبب مقاومت به انسولین همراه با هیپرانسولینمی و دیابت شود.



شکل ۲۴-۱۹. مکانیسم‌های اختلال عملکرد سلول بتا و مقاومت به انسولین در دیابت نوع ۲. اسیدهای چرب آزاد مستقیماً باعث ایجاد اختلال عملکرد سلول بتا و مقاومت به انسولین در بافت‌های هدف (نظیر عضله مخطط که در اینجا نشان داده شده است) می‌شوند. همچنین ترشح سیتوکاین‌های پیش‌التهابی را القا می‌کنند که خود سبب اختلال بیشتر عملکرد سلول بتا و مقاومت به انسولین می‌گردد.

سطح قند خون در مقایسه با گروه کنترل بیشتر است. این وضعیت هیپرانسولینمیک جهت جبران مقاومت محیطی ایجاد می‌شود و می‌تواند تا سال‌ها سطح قند خون را طبیعی نگه دارد. در نهایت این جبران کافی نخواهد بود و بیمار به سمت هیپرگلیسمی پیشرفت می‌کند که با فقدان مطلق توده سلول بتا همراه می‌باشد. مکانیسم‌های مولکولی زمینه‌ساز اختلال عملکرد سلول بتا در دیابت نوع ۲ چند عاملی بوده و در بسیاری از موارد با مکانیسم‌های مؤثر در مقاومت به انسولین همپوشانی دارند. بنابراین مواد غذایی بیش از حد نظیر FFAها و گلوکز می‌توانند ترشح سیتوکاین‌های پیش‌التهابی را از سلول‌های بتا تحریک

1- Islet amyloid polypeptide

2- Amylin

3- maturity-onset diabetes of young

عوارض دیابت

دام اندازند. به عنوان مثال لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) در دیواره عروقی که توسط AGE تغییر یافته است به دام می‌افتد و سبب تسریع آترواسکلروز می‌شود (فصل ۹). همچنین آلبومین درون مویرگ‌ها به دام افتاده و تا حدی سبب افزایش ضخامت غشاء پایه مشخصه میکروآنژیوپاتی دیابتی می‌شود (قسمت بعدی را ببینید).

۲. فعال‌شدن پروتئین کیناز C. فعالیت پروتئین کیناز C داخل سلولی (PKC) توسط یون‌های کلسیم و دی‌آسیل‌گلیسرول (DAG) به عنوان پیام‌بر ثانویه یک مسیر مهم انتقال سیگنال در بسیاری از سیستم‌های سلولی است. هیپرگلیسمی داخل سلولی می‌تواند باعث تحریک تولید خود به خودی DAG از واسطه‌های گلیکولیتیک و در نتیجه فعال‌شدن PKC گردد. اثرات پایین دست فعال‌شدن PKC متعدد بوده و شامل تولید مولکول‌های پیش‌رگ‌زایی^(۱) مثل عامل رشد اندوتلیوم عروق (VEGF) (که در ایجاد عروق جدید در رتینوپاتی دیابتی دخیل می‌باشند)، همچنین مولکول‌های پیش‌فیبروزیک (همانند عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا که سبب افزایش رسوب بستر خارج سلولی و ماده غشاء پایه می‌شود) می‌باشد.

۳. اختلال در مسیرهای پلی‌آل: در بعضی بافت‌ها که برای انتقال گلوکز به انسولین نیاز ندارند (مثل اعصاب، عدسی چشم، کلیه‌ها و عروق خونی)، هیپرگلیسمی باعث افزایش گلوکز داخل سلولی شده که به وسیله آنزیم آلدوز ردوکتاز به سوربیتول متابولیزه می‌گردد. سوربیتول یک پلی‌آل بوده و در نهایت در طی واکنشی با استفاده از NADPH (شکل احیاشده نیکوتین‌آمید دی‌نوکلوئوتید فسفات) به عنوان کوفاکتور، به فروکتوز تبدیل می‌شود. آنزیم گلوکاتایون ردوکتاز نیز برای واکنش بازسازی گلوکاتایون احیا شده (GSH) به NADPH نیاز دارد. همان‌طور که در فصل ۱ گفته شد GSH یکی از مکانیسم‌های مهم آنتی‌اکسیدان در سلول است و کاهش در GSH سبب افزایش حساسیت سلول به استرس اکسیداتیو می‌شود. به نظر می‌رسد در نورون‌ها هیپرگلیسمی مداوم علت زمینه‌ای نوروپاتی دیابتی می‌باشد (نوروتوکسیسیته ناشی از گلوکز).

دیابت می‌تواند یک بیماری مخرب باشد زیرا متابولیسم غیرطبیعی گلوکز و سایر اختلالات متابولیک آثار پاتولوژیک جدی روی تقریباً تمام سیستم‌های بدن دارد. مهم‌ترین عوارض دیابت عبارتند از اختلالات عروقی، آسیب کلیوی و ضایعات اثرگذار روی اعصاب محیطی و چشم‌ها (شکل ۲۵-۱۹). یافته‌های پاتولوژیک در این بافت‌ها و آثار بالینی آنها در زیر توضیح داده شده است. تغییرپذیری زیادی در زمان شروع عوارض، شدت آنها و عضو یا اعضای درگیر در بین بیماران وجود دارد. در افرادی که دیابت آنها شدیداً تحت کنترل است، شروع عوارض ممکن است به تأخیر بیفتد.

پاتوژنز عوارض طولانی مدت دیابت چندعاملی است ولی به نظر می‌رسد هیپرگلیسمی مداوم (گلوکوتوکسیسیته) نقش اساسی داشته باشد. حداقل سه مسیر متابولیک در بیماری زایی عوارض طولانی مدت دیابت دخیل هستند. احتمالاً همگی آنها به شکلی اختصاصی برای بافت عمل می‌کنند.

۱. تشکیل محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGEs). AGEها در نتیجه واکنش‌های غیرآنزیمی بین پیش‌سازهای مشتق از گلوکز داخل سلولی (گلیوکسال، متیل گلیوکسال و ۳-دایکسی‌گلوکوزون) و گروه‌های آمینوی پروتئین‌های داخل و خارج سلولی تشکیل می‌شوند. سرعت طبیعی تشکیل AGE در حضور هیپرگلیسمی شدیداً افزایش می‌یابد. AGEها به یک گیرنده اختصاصی (RAGE) که روی سطح سلول‌های التهابی (ماکروفاژها و سلول‌های T) و در اندوتلیوم و عضله صاف عروقی بیان می‌شوند، اتصال می‌یابند. آثار مخرب محور پیام‌رسان AGE-RAGE در بخش عروقی عبارتند از:

- رهاشدن سیتوکاین‌ها و عوامل رشد پیش‌التهابی از ماکروفاژهای آنتیما
- تولید گونه‌های واکنش‌دهنده اکسیژن در سلول‌های اندوتلیال
- افزایش فعالیت پیش‌انعقادی در سلول‌های اندوتلیال و ماکروفاژها
- تقویت تکثیر سلول‌های عضله صاف عروقی و تولید بستر خارج سلولی. AGEها علاوه بر آثار با واسطه گیرنده، می‌توانند مستقیماً با پروتئین‌های بستر خارج سلولی، اتصالات متقاطع برقرار کنند که سبب کاهش برداشت پروتئین‌ها و تقویت رسوب آنها می‌شود. پروتئین‌های متصل شده توسط AGE می‌توانند سایر پروتئین‌های بینابینی و پلاسمایی را به

1- proangiogenic

ریخت شناسی

اندازه بزرگ و متوسط می باشد. به جز شدت بیشتر و سن پایین تر شروع آن، آترواسکلروز در دیابتی ها با غیردیابتی ها تفاوتی ندارد (فصل ۹). انفارکتوس میوکارد ناشی از آترواسکلروز سرخرگ های کرونری شایع ترین علت مرگ در دیابتی هاست. انفارکتوس میوکارد در مردان و زنان دیابتی به یک اندازه دیده می شود. برعکس انفارکتوس میوکارد در زنان غیردیابتی در سنین باروری ناشایع است. گانگرن اندام تحتانی در نتیجه بیماری پیشرفته عروقی در دیابتی ها ۱۰۰ برابر شایع تر از جمعیت عمومی است. سرخرگ های بزرگ تر کلیوی نیز دچار آترواسکلروز شدید می شوند، ولی مضرترین اثر دیابت در کلیه ها در گلو مریول ها و گردش خون کوچک آن ها ایجاد می شود. این مطلب در ادامه بحث می شود.

آرتریولو اسکلروز هیالن، ضایعه عروقی همراه با هیپرتانسیون (فصول ۹ و ۱۳)، در دیابتی ها در مقایسه با غیردیابتی ها شایع تر و شدیدتر می باشد ولی این ضایعه اختصاصی دیابت نیست و ممکن است در افراد سالخورده غیردیابتی بدون ابتلا به فشار خون نیز دیده شود. در این حالت، افزایش ضخامت بی شکل و هیالن دیواره آرتریول ها روی می دهد که باعث تنگی مجرا می گردد (شکل ۲۷-۱۹). تعجب آور نیست که در دیابتی ها شدت این ضایعه نه فقط به مدت زمان بیماری بلکه به حضور یا عدم حضور هیپرتانسیون نیز مرتبط است.

میکروآنژیوپاتی دیابتی، یکی از ثابت ترین ویژگی های ریخت شناسی دیابت، افزایش ضخامت منتشر غشاء پایه است. این افزایش ضخامت بیش از همه در مویرگ های پوست، عضلات اسکلتی، شبکه، گلو مریول های کلیه و مدولای کلیه دیده می شود. البته این حالت می تواند در ساختمان های غیرعروقی مثل توبول های کلیوی، کپسول بومن، اعصاب محیطی و جفت نیز ایجاد شود. در بررسی با میکروسکوپ نوری و الکترونی، غشا پایه که سلول های پارانشیم یا اندوتلیال را از بافت های اطراف جدا می کند، به شدت ضخیم شده و این افزایش ضخامت ناشی از لایه های متحدالمرکز ماده هیالن است که بیشتر از کلاژن نوع IV تشکیل شده است (شکل ۲۸-۱۹). باید توجه داشت که علی رغم افزایش ضخامت غشاء پایه، مویرگ های افراد دیابتی در مقایسه با افراد سالم، نسبت به پروتئین های پلاسما نفوذپذیرتر می باشند. میکروآنژیوپاتی، زمینه ساز ایجاد نفروپاتی دیابتی، رتینوپاتی و بعضی اشکال نوروپاتی می باشد. میکروآنژیوپاتی مشابه دیگری را می توان در بیماران غیردیابتی مسن یافت که به ندرت با وسعت مشابه مبتلایان به دیابت طولانی مدت دیده می شود.

دیابت و عوارض دیررس آن

یافته های آسیب شناختی در پانکراس دیابتی متغیر بوده و لزوماً برجسته نمی باشند. تغییرات ریخت شناسی مهم با بسیاری از عوارض سیستمیک دیررس دیابت مرتبط هستند. در بیشتر بیماران، احتمال وجود تغییرات ریخت شناسی در سرخرگ ها (بیماری عروق بزرگ)، غشاء پایه عروق کوچک (میکروآنژیوپاتی)، کلیه ها (نفروپاتی دیابتی)، شبکه (رتینوپاتی)، اعصاب (نوروپاتی) و سایر بافت ها وجود دارد. این تغییرات در دیابت نوع ۱ و نوع ۲ یافت می شوند (شکل ۲۵-۱۹).

پانکراس، ضایعات پانکراس ثابت نبوده و به ندرت ارزش تشخیصی دارند. یک یا چند مورد از تغییرات زیر ممکن است وجود داشته باشند.

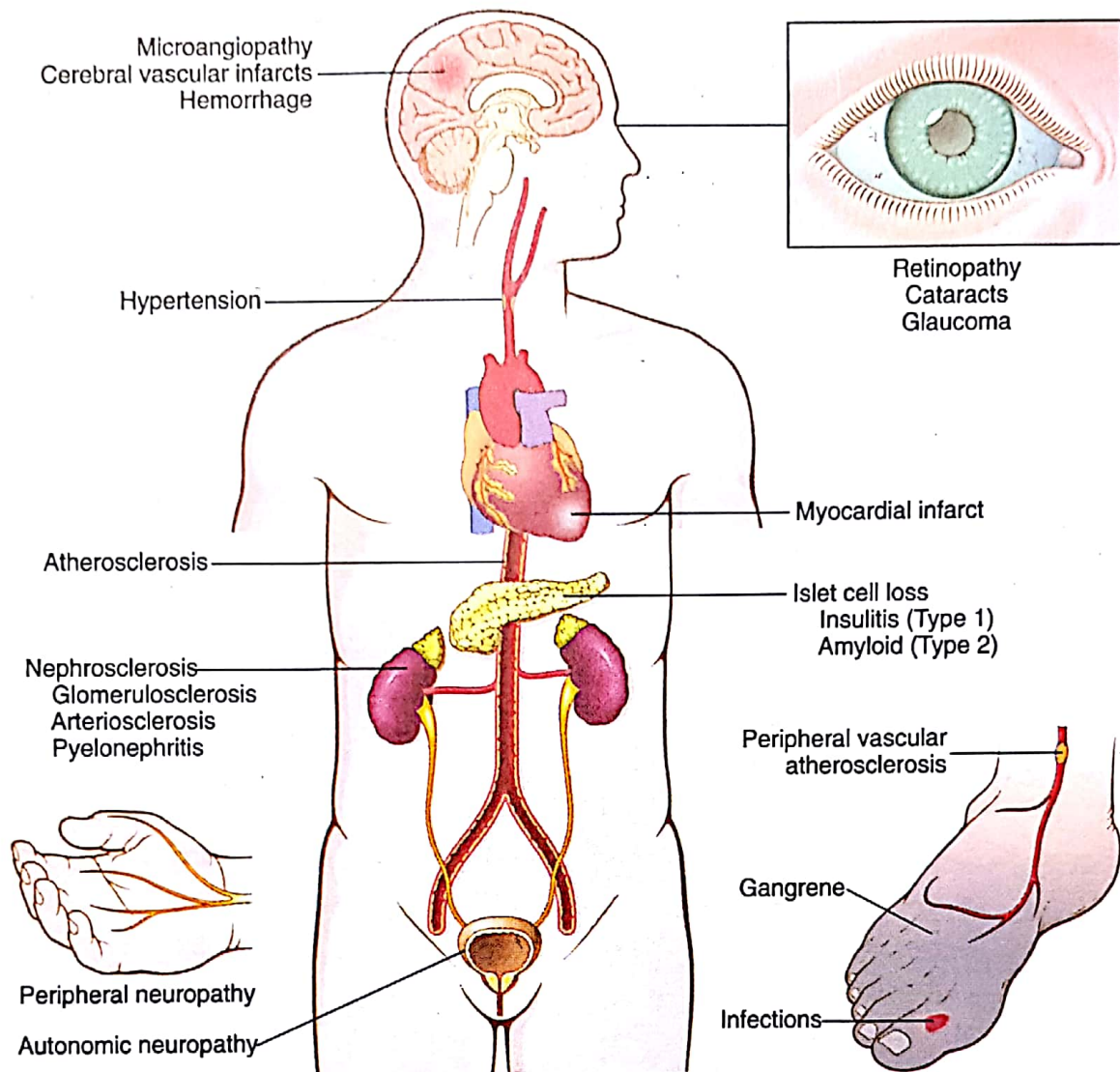
● **کاهش تعداد و اندازه جزایر**. این حالت اغلب در دیابت نوع ۱ دیده می شود مخصوصاً اگر بیماری به سرعت پیشرفت کند. بیشتر جزایر، کوچک و نامشخص بوده و به راحتی قابل شناسایی نمی باشند.

● **ارتشاح لکوسیت ها در جزایر** که عمدتاً از سلول های تک هسته ای (لنفوسیت ها و ماکروفاژها) تشکیل شده اند (شکل ۲۶A-۱۹). نکته مهم آنکه هم در دیابت نوع ۱ و هم نوع ۲ در ابتدای بیماری ممکن است التهاب جزایر دیده شود، اگرچه به طور معمول در دیابت نوع ۱ شدیدتر است. در هر دو نوع زمانی که بیماری از لحاظ بالینی تشخیص داده شود، التهاب دیگر وجود ندارد.

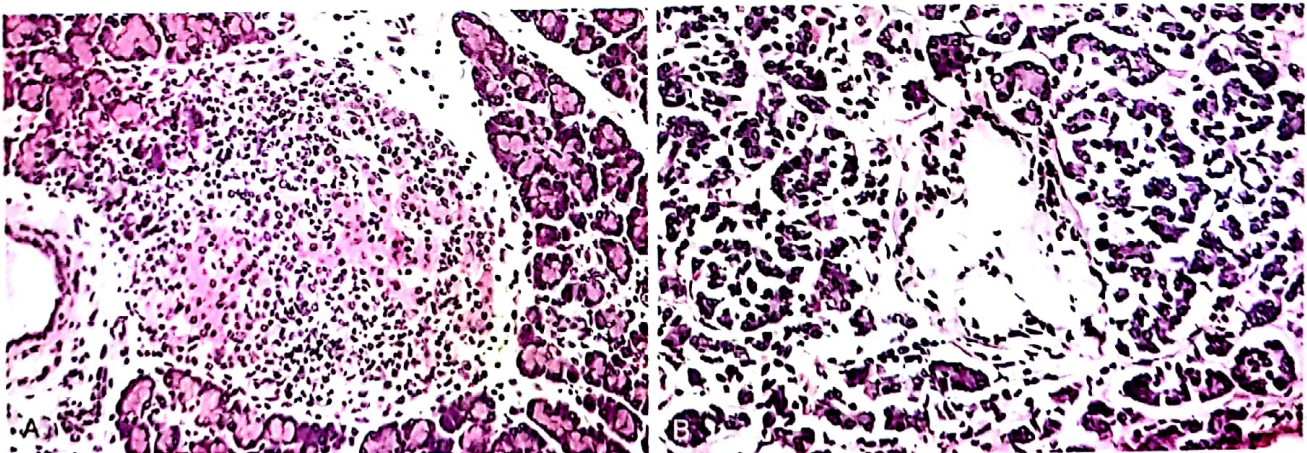
● **جایگزینی آمیلوئید در جزایر** در دیابت نوع ۲ طول کشیده، به صورت رسوبات ماده بی شکل صورتی رنگی دیده می شود که از اطراف مویرگ ها و بین سلول ها آغاز می گردد. در مراحل پیشرفته جزایر ممکن است کاملاً از بین بروند (شکل ۲۶B-۱۹). فیبروز نیز ممکن است دیده شود. گرچه التهاب در اوایل سیر طبیعی دیابت نوع ۲ دیده می شود، رسوب آمیلوئید در موارد طول کشیده رخ می دهد.

● **افزایش تعداد و اندازه جزایر، مخصوصاً در نوزادان غیردیابتی مادران دیابتی مشخص می باشد**. به نظر می رسد که جزایر جنین در پاسخ به هیپرگلیسمی مادر دچار هیپرپلازی می شوند.

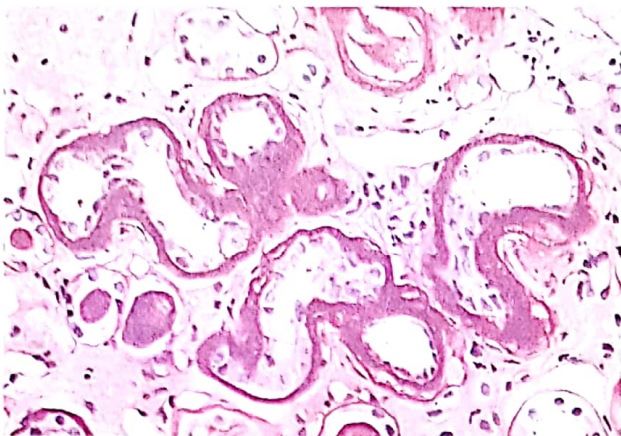
بیماری عروق بزرگ دیابتی. دیابت عوارض سنگینی بر دستگاه عروقی تحمیل می کند. شاه علامت بیماری عروق بزرگ دیابتی تسریع آترواسکلروز در آئورت و سرخرگ های با



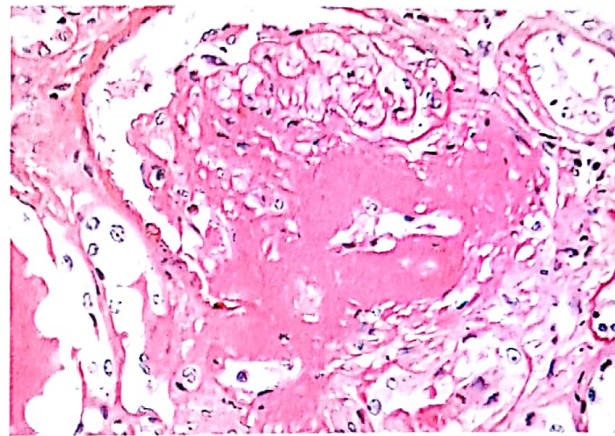
شکل ۲۵-۱۹. عوارض طولانی مدت دیابت



شکل ۲۶-۱۹. (A) انسولیت خودایمنی در یک مدل موشی (BB) دیابت خودایمن. این اختلال در دیابت نوع ۱ انسان هم دیده می شود. (B) آمیلوئیدوز جزایر پانکراسی در دیابت نوع ۲. به طور نمادین آمیلوئیدوز در مراحل انتهایی سیر طبیعی این نوع دیابت دیده می شود و التهاب جزایر نیز که در مشاهدات اولیه ذکر شده وجود دارد.



شکل ۲۸-۱۹. قشر کلیوی همراه با افزایش ضخامت غشاء پایه توپولی در نمونه‌ای از یک بیمار دیابتی (رنگ آمیزی پریودیک اسید شیف).



شکل ۲۷-۱۹. آرتریولواسکلروز هیالن کلیوی شدید در نمونه‌ای که با پریودیک اسید شیف رنگ شده است. به سرخرگچه‌های آوران که به شدت ضخیم و پیچ خورده هستند، توجه کنید. ماهیت بی‌شکل دیواره عروق ضخیم دیده می‌شود.

افتاده می‌باشند. این ضایعات متمایز را ضایعات کیملاشتیل - ویلسون^(۱) می‌نامند (به نام پاتولوژیست‌هایی که برای اولین بار آن را توصیف کردند). گلومرولواسکلروز ندولار در ۱۵ تا ۳۰ درصد مبتلایان به دیابت طول کشیده دیده می‌شود و یکی از علل اصلی بیماری و مرگ و میر در آنهاست. اسکروز مزانژیال منتشر را می‌توان همراه با افزایش سن و هیپرتانسیون هم دید. برعکس، اشکال ندولار گلومرولواسکلروز (بعد از رد اشکال خاص و نادر نفروپاتی‌ها، فصل ۱۳). اساساً پاتوگنومونیک دیابت است. هر دو شکل گلومرولواسکلروز منتشر و ندولر باعث ایسکمی شده و ایجاد بافت جوشگاه در کلیه می‌نمایند که با سطح دانه‌دار ظریف کورتکس مشخص می‌شود (شکل ۳۱-۱۹).

آترواسکلروز و آرتریولواسکلروز کلیوی، بخشی از بیماری ماکروواسکلوز در دیابت را تشکیل می‌دهند. کلیه یکی از شایع‌ترین و شدیدترین درگیری‌ها را نشان می‌دهد. البته تغییرات در سرخرگ‌ها و سرخرگچه‌های آن مشابه چیزی است که در سرتاسر بدن یافت می‌شود. آرتریولواسکلروز هیالن فقط سرخرگچه‌های آوران را مبتلا نمی‌کند بلکه عروق و ابران را نیز درگیر می‌نماید. این آرتریولواسکلروز و ابران به ندرت در افراد غیردیابتی دیده می‌شود.

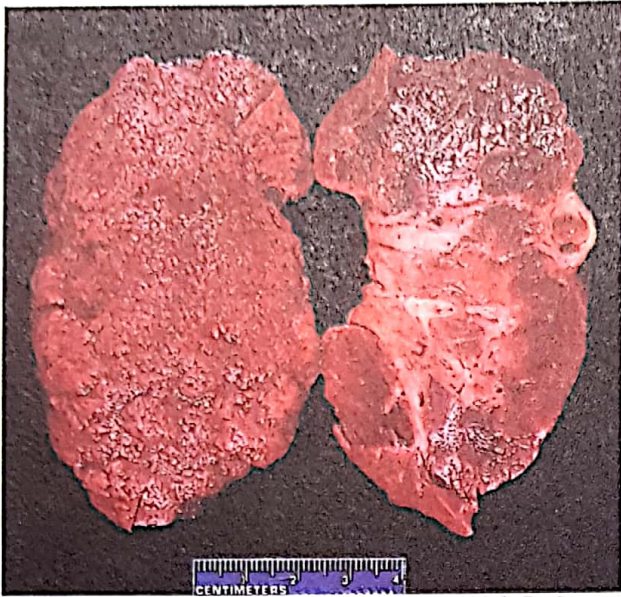
پیلونفریت یک التهاب حاد یا مزمن کلیه است که معمولاً در بافت بینابینی آغاز شده و سپس به توپول‌ها گسترش می‌یابد. هر دو شکل حاد و مزمن بیماری در افراد

نفروپاتی دیابتی. کلیه‌ها هدف اولیه در دیابت هستند (فصل ۱۳ را ببینید). نارسایی کلیه بعد از انفارکتوس میوکارد، دومین علت مرگ در بیماران دیابتی می‌باشد. سه ضایعه دیده می‌شود (۱) ضایعات گلومرولی (۲) ضایعات عروق کلیوی مخصوصاً آرتریولواسکلروز و (۳) پیلونفریت از جمله پاپیلیت نکروزان.

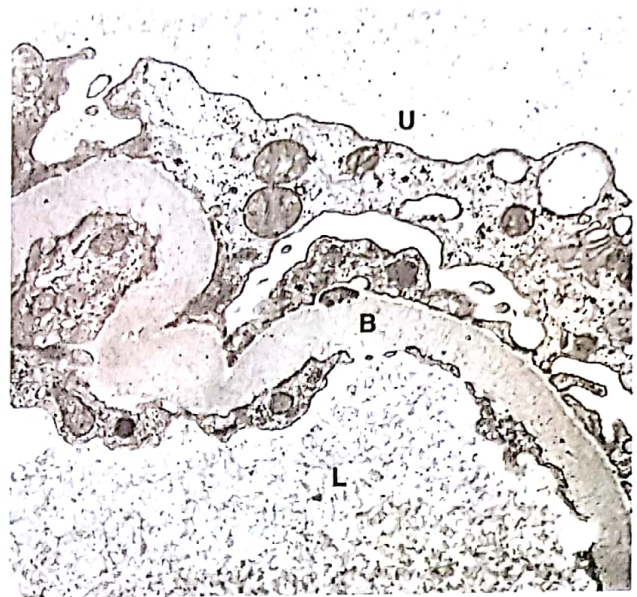
مهم‌ترین ضایعات گلومرولی عبارتند از افزایش ضخامت غشاء پایه مویرگ‌ها، اسکروز منتشر مزانژیال و گلومرولواسکلروز ندولار. غشاء پایه مویرگ گلومرولی در تمام طول خود ضخیم می‌شود. این تغییر را می‌توان با کمک میکروسکوپ الکترونی در طی چند سال اول آغاز دیابت، گاه بدون هیچ گونه تغییری در عملکرد کلیه مشاهده کرد (شکل ۲۹-۱۹).

اسکروز مزانژیال منتشر شامل افزایش منتشر در بستر مزانژیال همراه با تکثیر سلول‌های مزانژیال بوده و همیشه با افزایش ضخامت غشای پایه در ارتباط است. این تغییر در اکثر بیمارانی که بیش از ۱۰ سال از بیماری آنها گذشته، دیده می‌شود. زمانی که گلومرولواسکلروز قابل توجه باشد، بیمار دچار سندرم نفروتیک می‌شود که با پروتئینوری، هیپوآلبومینمی و ادم مشخص می‌گردد (فصل ۱۳).

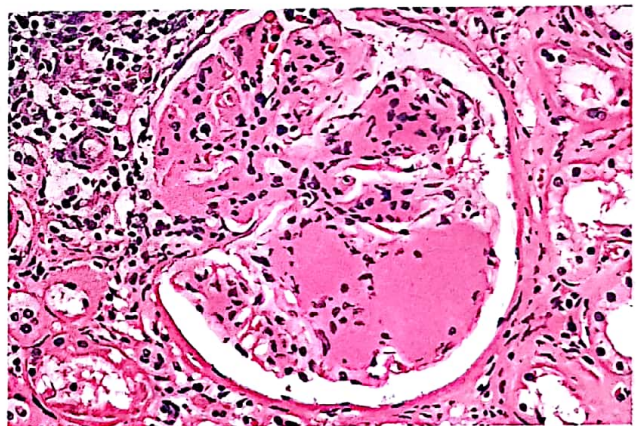
گلومرواسکلروز ندولار، ضایعه گلومرولی را توصیف می‌کند که با رسوب توپی شکل بستر لایه لایه در محیط گلومرول‌ها مشخص می‌شود (شکل ۳۰-۱۹). این ندول‌ها PAS مثبت بوده و معمولاً حاوی سلول‌های مزانژیال به دام



شکل ۳۱-۱۹. نفرواسکلروز در یک بیمار مبتلا به دیابت طول کشیده. کلیه جهت نشان دادن تغییر شکل منتشر گرانولار سطح (سمت چپ) و نازک شدن مشخص بافت قشری (سمت راست) به دو قسمت تقسیم شده است. سایر ویژگیها عبارتند از: فرو رفتگی‌های نامنظم ناشی از پیلونفریت و نیز یک کیست قشری تصادفی (در سمت راست).



شکل ۲۹-۱۹. گلومرول کلیوی دچار افزایش واضح ضخامت غشاء پایه گلومرولی (B) در یک بیمار دیابتی L: مجرای مویرگ گلومرولی، U: فضای ادراری.



شکل ۳۰-۱۹. گلومرولواسکلروز ندولر در نمونه کلیه از یک بیمار مبتلا به دیابت طول کشیده.



شکل ۳۲-۱۹. تغییرات ریخت‌شناسی مشخصه رتینوپاتی دیابتی، که نشان دهنده رتینوپاتی تکثیری پیشرفته همراه با خونریزی، اگزودا، ایجاد عروق جدید و جدا شدن کششی شبکیه (در گوشه پایین و راست تصویر) می‌باشد.

غیردیابتی نیز دیده می‌شود ولی در دیابتی‌ها از جمعیت عادی شایع‌تر بوده و در صورت ابتلای دیابتی‌ها، شدیدتر می‌باشد. پاپیلیت نکروزان (نکروز پایپلا) یک طرح خاص پیلونفریت حاد می‌باشد که در دیابتی‌ها در مقایسه با غیردیابتی‌ها شیوع بیشتری دارد.

عوارض چشمی دیابت: اختلال دید، گاهی اوقات حتی نابینایی کامل یکی از ترسناک‌ترین عوارض دیابت طولانی مدت است. درگیری چشمی ممکن است به شکل رتینوپاتی، ایجاد آب مروارید و گلوکوم باشد. رتینوپاتی

تا دو سال اول بروز دیابت نوع ۱ آشکار (که به آن «دوره ماه عسل» می‌گویند)، ممکن است نیاز به انسولین برون‌زاد ناچیز باشد یا اصلاً نیازی به آن نباشد. زیرا ترشح انسولین درون‌زاد هم چنان ادامه دارد، ولی مدت کمی بعد از آن ذخیره سلول‌های بتا از بین رفته و نیاز به انسولین، افزایش قابل توجهی می‌یابد. گرچه تخریب سلول‌های بتا یک فرآیند تدریجی است، ولی تبدیل اختلال تحمل گلوکز به دیابت آشکار ممکن است به صورت ناگهانی روی دهد و ممکن است پیش درآمد آن واقعه‌ای باشد که باعث افزایش نیاز به انسولین می‌گردد مثل عفونت. شروع بیماری با پرادراری، پرنوشی، پرخوری و در موارد شدید کتواسیدوز مشخص می‌شود، که تمام این تظاهرات ناشی از اختلالات متابولیک می‌باشد (شکل ۳۳-۱۹).

از آنجا که انسولین یک هورمون آنابولیک اصلی بدن است، کمبود انسولین باعث وضعیت کاتابولیکی می‌شود که نه فقط متابولیسم گلوکز، بلکه متابولیسم چربی و پروتئین را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. جذب گلوکز به داخل بافت‌های عضلانی و چربی به شدت کاهش یافته یا حتی از بین می‌رود. نه تنها گلیکوژن در کبد و عضلات ذخیره نمی‌شود، بلکه ذخیره آنها نیز از طریق فرآیند گلیکوژنولیز تخلیه می‌شود. هیپرگلیسمی ایجاد شده بیش از آستانه کلیوی برای باز جذب آن بوده و در نتیجه گلوکوزوری ایجاد می‌شود. گلوکوزوری باعث دیورز اسموتیک و در نتیجه پرادراری می‌گردد. پرادراری باعث از دست رفتن مقدار زیادی آب و الکترولیت از بدن می‌شود. دفع اجباری آب از کلیه همراه با افزایش اسمولاریته ناشی از افزایش سطح گلوکز در خون، باعث تخلیه آب داخل سلولی شده و گیرنده‌های اسموتیک مرکز تشنگی موجود در مغز را تحریک می‌کند. در نتیجه، تشنگی بیش از حد (پرنوشی) ایجاد می‌شود. با کمبود انسولین، آنابولیسم با واسطه انسولین به سمت کاتابولیسم پروتئین‌ها و چربی‌ها منحرف می‌شود. پروتئولیز ادامه یافته و اسیدهای آمینه‌ای که در گلوکونئوز شرکت می‌کنند، توسط کبد برداشت شده و به عنوان واحدهای ساختمانی گلوکز استفاده می‌شوند. کاتابولیسم پروتئین و چربی باعث تعادل منفی انرژی شده که باعث افزایش اشتها (پرخوری) می‌گردد. در نتیجه تریاد کلاسیک دیابت: پرادراری، پرنوشی و پرخوری کامل می‌شود. با وجود افزایش اشتها، آثار کاتابولیک غلبه داشته و باعث کاهش وزن و ضعف عضلانی می‌گردد. مجموعه پرخوری و کاهش وزن با هم تناقض داشته و همیشه باید شک به دیابت را برانگیزد.

در مبتلایان به دیابت نوع ۱ هرگونه انحراف از رژیم غذایی طبیعی، فعالیت فیزیکی غیرمعمول، عفونت یا حتی هر شکل دیگر از استرس می‌تواند به سرعت تعادل متابولیک شکننده آنها

شایع‌ترین شکل درگیری و شامل مجموعه‌ای از تغییرات است که در مجموع توسط اکثر چشم پزشکان برای دیابت تشخیصی در نظر گرفته می‌شوند. ضایعات موجود در شبکه به دو شکل می‌باشند: رتینوپاتی غیرتکثیری (زمینه‌ای) و رتینوپاتی تکثیری.

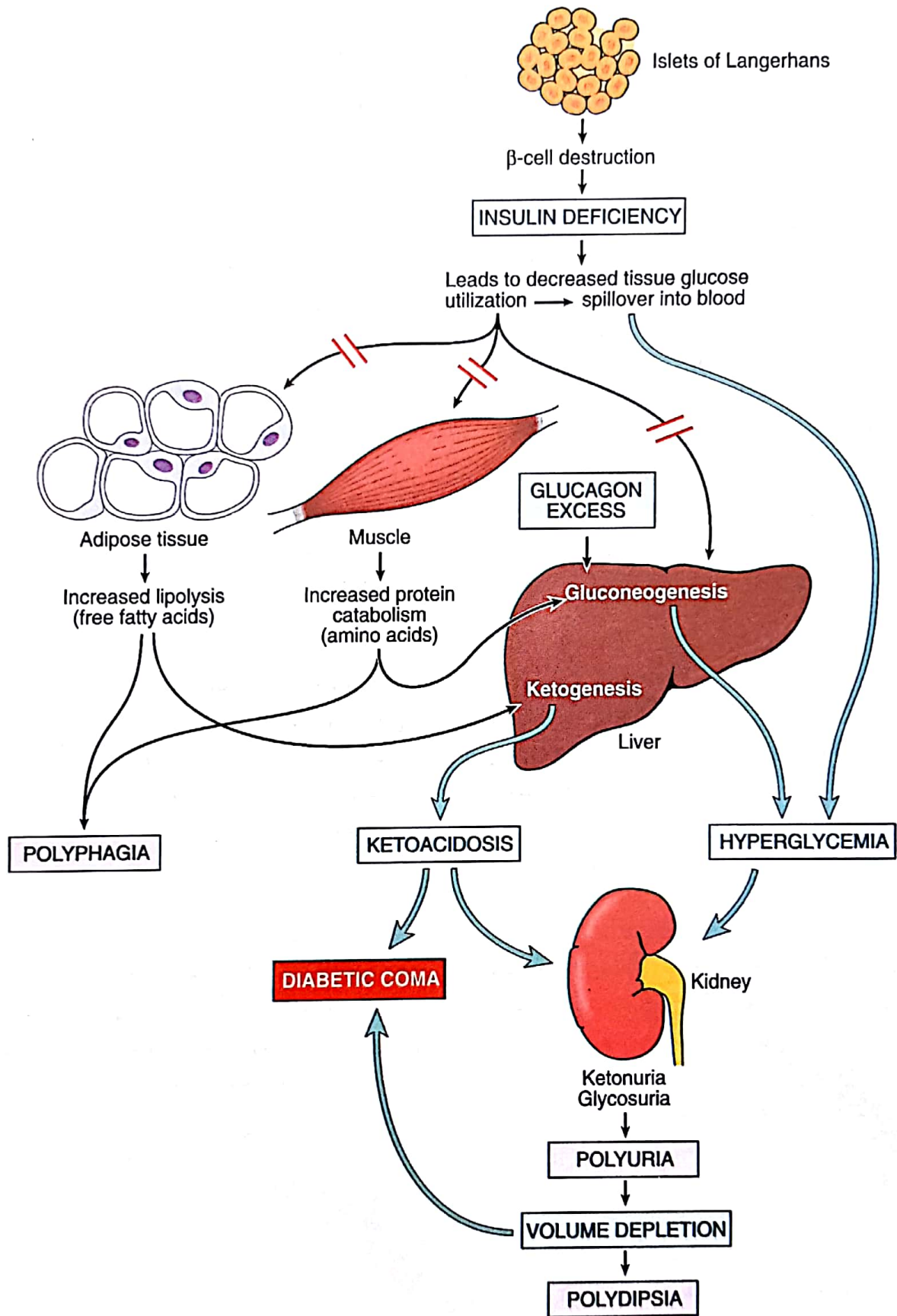
رتینوپاتی غیرتکثیری شامل خونریزی‌های داخل شبکه یا جلوی شبکه، آگزودای شبکه، میکروآنوریزم، اتساع سیاهرگ‌ها، ادم و مهم‌تر از همه ضخیم‌شدن مویرگ‌های شبکه (میکروآنژیوپاتی) می‌باشد. آگزودای موجود در شبکه ممکن است "نرم" (میکروانفارکت) یا "سخت" (رسوب پروتئین‌ها و لیپیدهای سرم) باشد (شکل ۳۲-۱۹). میکروآنوریزم‌ها اتساع‌های کیسه‌ای مجزای مویرگ‌های کوروئیدی شبکه بوده که در افتالموسکوپی به صورت نقاط قرمز کوچک دیده می‌شوند. اتساع در نقاط موضعی ضعف و در اثر از دست دادن پری‌سیت‌ها رخ می‌دهد. ادم شبکه احتمالاً ناشی از نفوذپذیری بیش از حد مویرگی می‌باشد. میکروآنژیوپاتی زمینه‌ساز تمام این تغییرات است که منجر به از دست رفتن پری‌سیت‌ها و در نتیجه ضعف موضعی ساختمان‌های مویرگی می‌شود.

رتینوپاتی تکثیری یک فرآیند ایجاد عروق جدید و فیبروز است. این ضایعه باعث عوارض جدی مثل نابینایی (مخصوصاً اگر ماکولا درگیر باشد) می‌شود. خونریزی و پتره (زجاجیه) ناشی از پارگی مویرگ‌های تازه تشکیل شده است. سازمان یابی خونریزی باعث کشیده شدن شبکه از ساختمان زیرین آن می‌شود (جداشدن شبکه).

نوروپاتی دیابتی. دستگاه عصبی مرکزی و محیطی از دیابت مصون نمی‌مانند. شایع‌ترین طرح درگیری به صورت نوروپاتی محیطی و قرینه اندام تحتانی است که هر دو عملکرد حسی و حرکتی و مخصوصاً حسی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. سایر اشکال شامل نوروپاتی اتونوم است که باعث اختلال در عملکرد روده و مثانه و گاهی ناتوانی جنسی می‌شود. همچنین مونونوروپاتی دیابتی می‌تواند به صورت افتادگی ناگهانی پا، افتادگی مچ دست یا فلج مجزای اعصاب مغزی تظاهر نماید. تغییرات عصبی ممکن است ناشی از میکروآنژیوپاتی و افزایش نفوذپذیری مویرگ‌های تغذیه کننده اعصاب و نیز آسیب مستقیم آکسونی باشد.

ویژگی‌های بالینی

شرح مختصر تظاهرات بالینی متنوع دیابت شیرین دشوار است. فقط چند طرح مشخص در اینجا شرح داده می‌شود. در طی یک



شکل ۳۳-۱۹. توالی ناهنجاری های متابولیک که منجر به کمای دیابتی در دیابت شیرین نوع ۱ می گردد. کاهش مطلق انسولین باعث وضعیت کاتابولیک، و در نهایت کتواسیدوز و از دست دادن شدید حجم می گردد. این ناهنجاری ها باعث سرکوب کافی دستگاه عصبی مرکزی برای ایجاد کما و در نهایت مرگ (در صورت عدم درمان) می شوند.

سال بعد از آغاز هیپرگلیسمی ظاهر می‌شوند.

• در هر دو شکل دیابت طول کشیده، حوادث قلبی - عروقی مثل انفارکتوس میوکارد، نارسایی عروق کلیه و سکتة مغزی (حوادث عروق مغزی) شایع‌ترین علل مرگ و میر می‌باشند. بیماری‌های قلبی عروقی در حدود ۸۰٪ موارد مرگ دیابتی‌های نوع ۲ دخیلند. در واقع میزان بروز مرگ و میر ناشی از علل قلبی و عروقی در افراد دیابتی در مقایسه با غیردیابتی‌ها ۳ تا ۷/۵ برابر است. شاه علامت بیماری قلبی عروقی، آترواسکلروز تسریع شده - سرخرگ‌های بزرگ و متوسط است (یعنی بیماری ما کروواسکلوز). اهمیت چاقی در بیماری‌زایی مقاومت به انسولین قبلاً بحث شده ولی در واقع یک عامل خطر مستقل جهت ایجاد آترواسکلروز نیز می‌باشد.

• نفروپاتی دیابتی علت اصلی بیماری کلیوی مرحله انتهایی در ایالات متحده است. اولین تظاهر نفروپاتی دیابتی، ظهور مقادیر کم آلبومین در ادرار می‌باشد (بیش از ۳۰mg/day ولی کمتر از ۳۰۰mg/day، یعنی میکروآلبومینوری). بدون مداخله اختصاصی، حدود ۸۰٪ دیابتی‌های نوع ۱ و ۲۰ تا ۴۰ درصد دیابتی‌های نوع ۲ در طی ۱۰ تا ۱۵ سال آینده دچار نفروپاتی آشکار همراه با ماکروآلبومینوری (دفع بیش از ۳۰۰mg/day) می‌شوند. این حالت معمولاً همراه با ظهور هیپرتانسیون می‌باشد. پیشرفت از نفروپاتی آشکار به سمت بیماری کلیوی مرحله انتهایی بسیار متغیر است و با افت پیشرونده میزان فیلتراسیون گلومرولی مشخص می‌شود. ۲۰ سال بعد از تشخیص، بیش از ۷۵٪ دیابتی‌های نوع ۱ و حدود ۲۰٪ دیابتی‌های نوع ۲ مبتلا به نفروپاتی آشکار به سمت بیماری کلیوی مرحله نهایی پیشرفت کرده و نیازمند دیالیز یا پیوند کلیه می‌باشند.

• اختلال بینایی، گاهی اوقات حتی نابینایی کامل یکی از ترسناک‌ترین عوارض دیابت طول کشیده است. این بیماری امروزه چهارمین علت نابینایی اکتسابی در ایالات متحده است. ۱۵ تا ۲۰ سال بعد از تشخیص، حدود ۶۰ تا ۸۰ درصد بیماران دچار یکی از اشکال رتینوپاتی دیابتی می‌شوند. علاوه بر رتینوپاتی، احتمال ایجاد گلوکوم و آب مروارید در دیابتی‌ها بیشتر است که هر دو در اختلال بینایی دیابتی‌ها تأثیر دارند.

• نوروپاتی دیابتی سندرم‌های بالینی متنوعی ایجاد می‌کند و سیستم عصبی مرکزی، اعصاب حسی - حرکتی محیطی و سیستم عصبی اتونوم را درگیر می‌سازد. شایع‌ترین طرح درگیری به صورت پلی‌نوروپاتی قرینه دیستال در اندام تحتانی است که عملکرد حسی و حرکتی و به ویژه حسی را

را تحت تأثیر قرار دهد و آنها را به کتواسیدوز دیابتی مستعد نماید. به دلیل فقدان مطلق انسولین و اثرات کنترل نشده هورمون‌های تنظیمی متقابل (ایپینفرین و گلوکاگون)، گلوکز پلاسما معمولاً در محدوده ۷۰۰-۵۰۰mg/dL می‌باشد. هیپرگلیسمی شدید باعث دیورز اسموتیک و دهیدراتاسیون می‌شود که مشخصه وضعیت کتواسیدوتیک هستند. دومین اثر مهم، فعال شدن مکانیسم‌های کتوژنیک می‌باشد. کمبود انسولین باعث فعال شدن لیپوپروتئین لیپاز شده که باعث تجزیه بیش از حد مخازن چربی و افزایش سطح FFAها می‌گردد. اکسیداسیون FFAها در کبد کتون‌ها را تولید می‌کند. در زمان گرسنگی کتوژنز یک پدیده تطابقی بوده و کتون‌های تولید شده به عنوان منبع انرژی جهت مصرف اعضای حیاتی (مثل مغز) مورد استفاده قرار می‌گیرند. سرعت تولید کتون‌ها ممکن است بیش از سرعت مصرف آنها در بافت‌های محیطی باشد و این امر منجر به کتونمی و کتونوری می‌گردد. در صورتی که دفع ادراری کتون‌ها به دلیل دهیدراتاسیون مختل شود، تجمع کتون‌ها pH خون را کاهش داده و بیمار دچار کتواسیدوز متابولیک می‌گردد.

دیابت شیرین نوع ۲ نیز ممکن است با پراداری و پرئوشی خود را نشان دهد ولی برخلاف دیابت نوع ۱ بیماران اغلب مسن‌تر (بالای ۴۰ سال) بوده و معمولاً چاق هستند. متأسفانه با افزایش چاقی و زندگی کم تحرک در جوامع غربی، امروزه دیابت نوع ۲ در کودکان و نوجوانان نیز در حال افزایش است. در بعضی موارد بیمار به دلیل ضعف و کاهش وزن بدون توجه به پزشک مراجعه می‌کند. البته معمولاً تشخیص بعد از آزمایش متداول خون یا ادرار در افراد بدون علامت مطرح می‌شود.

در حالت جبران نشده، مبتلایان به دیابت نوع ۲ ممکن است دچار کومای هیپراسمولار غیرکتونی شوند. این سندرم به دلیل دهیدراتاسیون شدید ناشی از دیورز اسموتیک مداوم و نیز از دست دادن مایعات از طریق ادرار ناشی از هیپرگلیسمی مزمن رخ می‌دهد. به طور نمادین، فرد مبتلا یک بیمار دیابتی مسن است که به دلیل سکتة مغزی یا عفونت ناتوان شده و نمی‌تواند به اندازه کافی آب مصرف کند. به علاوه فقدان کتواسیدوز و علائم آن (تهوع، استفراغ، مشکلات تنفسی) تشخیص وخامت اوضاع را تا زمان ایجاد دهیدراتاسیون شدید و کما به تأخیر می‌اندازد. برخی ویژگی‌های پایدار بالینی، ژنتیکی و هیستوپاتولوژیک که در افتراق دیابت نوع ۱ و ۲ به کار می‌روند، در جدول ۶-۱۹ خلاصه شده‌اند.

همان طور که قبلاً بحث شد اثرات طولانی مدت دیابت، بیش از عوارض متابولیک حاد آن مسؤول بیماری‌زایی و مرگ و میر این بیماران می‌باشند. در بیشتر موارد، این عوارض ۱۵ تا ۲۰

جدول ۶-۱۹. دیابت شیرین نوع ۱ در مقابل نوع ۲

دیابت شیرین نوع ۱	دیابت شیرین نوع ۲
بالینی	
معمولاً در کودکی و نوجوانی	شروع معمولاً در بزرگسالی، افزایش بروز در کودکی و نوجوانی
وزن طبیعی یا کاهش وزن قبل از تشخیص	اکثر بیماران چاق هستند (۸۰٪)
کاهش پیشرونده در سطح انسولین	افزایش انسولین خون (در مراحل اولیه)، سطح طبیعی تا کاهش متوسط انسولین (مراحل انتهایی)
آنتی‌بادی‌های در گردش بر ضد جزایر	فقدان آنتی‌بادی بر ضد جزایر
کتواسیدوز دیابتی در فقدان درمان با انسولین	کمای هیپراسمولار غیرکتوتیک
ژنتیکی	
ارتباط عمده با ژن‌های MHC کلاس I و II، همچنین ارتباط با پلی‌مورفیسم	فقدان ارتباط HLA، ارتباط با ژن‌های پیشنهاد شده دیابت‌زا و مرتبط با چاقی
پاتوژنز	
اختلال عملکرد سلول‌های T تنظیم کننده (Tregs) که باعث شکست در تحمل خودی نسبت به اتوآنتی‌ژن‌های جزیره‌ای می‌شود	مقاومت به انسولین در بافت‌های محیطی، ناتوانی در جبران توسط سلول‌های بتا، عوامل متعدد مرتبط با چاقی (اسیدهای چرب غیراستریفیه در گردش خون، واسطه‌های التهابی، ادیپوسیتوکین‌ها) که با پاتوژنز مقاومت به انسولین ارتباط دارند.
آسیب‌شناسی	
"انسولیت" خودآیمنی	مراحل اولیه: التهاب، مراحل دیررس: رسوب آمیلوئید در جزایر
تخلیه سلول β آتروفی جزایر	تخلیه خفیف سلول β

HLA: آنتی‌ژن لکوسیت انسانی، MHC: مجموعه سازگاری نسجی اصلی.

حالی که اقدامات غیردارویی مثل محدودیت رژیم غذایی و ورزش (که حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشند) اغلب «خط اول دفاع» در دیابت نوع ۲ محسوب می‌شوند. اکثر بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در نهایت برای کاهش هیپرگلیسمی به اقدامات درمانی نیازمند می‌شوند که شامل تجویز تعدادی از عوامل است که با مکانیسم‌های مختلف سطح گلوکز را پایین می‌آورند. کنترل قند خون از نظر بالینی با اندازه‌گیری درصد هموگلوبین گلیکوزیله که HbA1C نامیده می‌شود، مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. HbA1C با اضافه‌شدن غیرآنزیمی گلوکز به هموگلوبین در گویچه‌های سرخ شکل می‌گیرد. برخلاف سطح گلوکز خون، HbA1C معیاری از کنترل قند خون در یک دوره زمانی طولانی (۲ تا ۳ ماه) است و تحت تأثیر تغییرات روز به روز قرار نمی‌گیرد. یک HbA1C زیر ۷٪ شواهدی بر کنترل شدید قند خون می‌باشد ولی در بیمارانی که HbA1C در این سطح دارند خطر دوره‌های هیپوگلیسمی مرتبط با درمان که بالقوه تهدیدکننده حیات است، افزایش می‌یابد. سطح «مطلوب» کنترل گلوکز در بیماران دیابتی همچنان در پژوهش‌های بالینی مورد بحث است.

تحت تأثیر قرار می‌دهد (فصل ۲۱). با گذشت زمان، ممکن است اندام فوقانی نیز درگیر شود و به این ترتیب پلی‌نوروپاتی با طرح "دستکش و جوراب" ایجاد می‌شود. سایر اشکال عبارتند از نوروپاتی اتونوم که اختلال عملکرد روده و مثانه و گاه ناتوانی جنسی ایجاد می‌کند و مونونوروپاتی دیابتی که ممکن است به صورت بروز ناگهانی افتادگی پا، افتادگی مچ دست یا فلج ایزوله اعصاب جمجمه‌ای آشکار شود.

- دیابتی‌ها استعداد بیشتری برای ابتلا به عفونت‌های پوستی و نیز سل، پنومونی و پیلونفریت دارند. این عفونت‌ها باعث مرگ حدود ۵٪ این بیماران می‌گردد. در فرد مبتلا به نوروپاتی دیابتی، یک عفونت جزیی انگشت پا می‌تواند واقعه اولیه از یک توالی عوارض (گانگرن، باکتری، پنومونی) باشد که در نهایت باعث مرگ وی می‌شود.

مطالعات عظیم آینده‌نگر متعدد به شکلی قانع‌کننده نشان داده‌اند که بیماری و مرگ و میر حاصل از عوارض طولانی‌مدت دیابت با کنترل شدید قند خون کاهش می‌یابد. در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ جایگزینی انسولین اساس درمان را تشکیل می‌دهد در

طور بالقوه بدخیم در نظر گرفته می‌شوند و در واقع ۶۵٪ تا ۸۰٪ آنها با ویژگی‌های آشکار بدخیمی در تهاجم بیولوژیک نظیر تهاجم به بافت‌های موضعی و متاستاز دوردست ظاهر می‌کنند. میزان تکثیر PanNET ها (که با استفاده از شمارش میتوز یا نشانه‌گذاری هسته‌ای با نشانگر تکثیری Ki-67 اندازه‌گیری می‌شود) یکی از مواردی است که بیشترین ارتباط را با پیامد بیماری دارد. تعیین توالی ژنوم در PanNET های تک‌گیر تغییرات سوماتیک تکراری را در ۳ ژن یا مسیر عمده مشخص کرده است:

- MEN1، که سبب سندرم خانوادگی MEN نوع ۱ می‌شود، در بسیاری از تومورهای درون ریز تک‌گیر نیز جهش پیدا می‌کند.
- جهش‌های منجر به از دست دادن عملکرد در ژن‌های سرکوب‌کننده تومور نظیر PTEN و TSC2 که تنظیم‌کننده‌های منفی مسیر پیام‌رسانی انکوژنیک TOR پستانداران (mTOR) هستند.
- جهش‌های غیرفعال‌کننده در دو ژن ATRX و DAXX که عملکردهای سلولی مختلفی دارند. لازم به ذکر است که تقریباً نیمی از PanNET های دارای جهش سوماتیک در ATRX یا DAXX (و نه در هر دو) می‌باشند. این امر مطرح می‌کند که پروتئین‌های کدشده در یک مسیر مهم ولی فرعی عمل می‌کنند.

انسولینوما

تومورهای سلول بتا (انسولینوما)، شایع‌ترین PanNET ها بوده و ممکن است باعث ترشح انسولین کافی جهت ایجاد هیپوگلیسمی قابل توجه بالینی گردند. شاخص‌ترین نمای بالینی آنها حملات هیپوگلیسمی است که با قند خون زیر ۵۰mg/dL رخ می‌دهد. این حملات عمدتاً با تظاهرات دستگاه عصبی مرکزی از قبیل گیجی، استوپور و از دست دادن هوشیاری همراه هستند. این حملات با گرسنگی یا ورزش تسهیل شده و با غذاخوردن یا تجویز گلوکز تزریقی رفع می‌شوند. اکثر موارد انسولینوما با درمان جراحی بهبود می‌یابند.

ریخت‌شناسی

انسولینوماها رفتار بیولوژیک مطلوبی دارند، احتمالاً به این دلیل که اکثریت آنها وقتی کوچک (با قطر کمتر از ۲cm) و محدود به پانکراس هستند شناسایی می‌شوند. اغلب ضایعات منفردند ولی تومورهای چندکانونی و با جایگزینی اکتوپیک نیز ممکن است مشاهده شوند. بدخیمی در انسولینوما براساس تهاجم موضعی و متاستاز تشخیص داده می‌شود و

خلاصه

دیابت شیرین: پاتوژنز و عوارض طولانی مدت آن

- دیابت نوع ۱ یک بیماری خود ایمن است که با تخریب پیشرونده سلول‌های β جزایر مشخص شده و باعث کمبود مطلق انسولین می‌گردد. هم سلول‌های T ضد خودی و هم اتوآنتی‌بادی‌ها در آن دخیل هستند.
- دیابت نوع ۲ ناشی از مقاومت به انسولین و اختلال عملکرد سلول β است که باعث کمبود نسبی انسولین می‌گردد. خودایمنی در آن نقشی ندارد.
- چاقی ارتباط مهمی با مقاومت به انسولین و در نتیجه دیابت نوع ۲ دارد، که احتمالاً با واسطه سیتوکین‌های آزاد شده از بافت چربی (آدیپوسیتوکین‌ها) اثر می‌کند. سایر عوامل در "محور بافت چربی - انسولین" عبارتند از: اسیدهای چرب آزاد (که باعث «لیپوتوکسیسیته» می‌گردند) و گیرنده PPAR γ که سطح آدیپوسیتوکین‌ها را تعدیل می‌کند.
- اشکال تک‌ژنی دیابت ناشایع بوده و ناشی از نقایص ژنی منفردی هستند که باعث اختلال عملکرد اولیه سلول β (مثل جهش گلوکوکیناز) یا باعث ناهنجاری‌هایی در ایجاد سیگنال به دنبال واکنش انسولین با گیرنده‌اش می‌گردند (مثل جهش‌های ژن گیرنده انسولین).
- عوارض طولانی مدت دیابت در هر دو شکل آن مشابه بوده و عمدتاً عروق خونی، کلیه‌ها، اعصاب و چشم‌ها را درگیر می‌کنند. ایجاد این عوارض به سه مکانیسم زمینه‌ای نسبت داده می‌شود: ایجاد AGE ها، فعال شدن PKC و اختلال در مسیرهای پلی‌آل که منجر به استرس اکسیداتیو می‌شود.

تومورهای درون ریز پانکراس

تومورهای درون ریز پانکراس (PanNETs) که "تومورهای سلول جزیره‌ای" نیز نامیده می‌شوند، در مقایسه با تومورهای پانکراس برون ریز نادر بوده و فقط مسوول ۲٪ تمام نئوپلاسم‌های پانکراس می‌باشند. آنها معمولاً در بالغین دیده می‌شوند و ممکن است منفرد یا چندکانونی باشند. تومورهای بدخیم بیش از همه به کبد متاستاز می‌دهند. نئوپلاسم‌های اندوکراین پانکراس تمایل زیادی جهت ترشح هورمون‌های پانکراسی دارند، ولی بعضی از آنها هم فاقد عملکرد هستند. تومورهای فاقد عملکرد به طور معمول در هنگام تشخیص بزرگ‌ترند زیرا آنها نسبت به PanNET های دارای عملکرد (که علائم مربوط به تولید بیش از حد هورمون را نشان می‌دهند)، در مراحل دیرتری از سیر طبیعی خود، توجه بالینی را جلب می‌کنند. تمام PanNET ها بجز انسولینوما (قسمت بعدی را ببینید) به

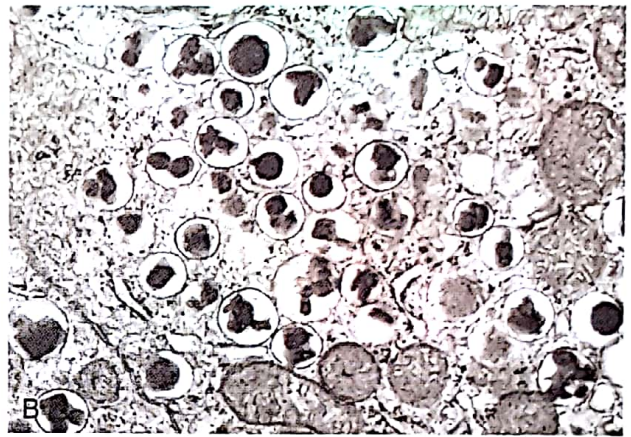
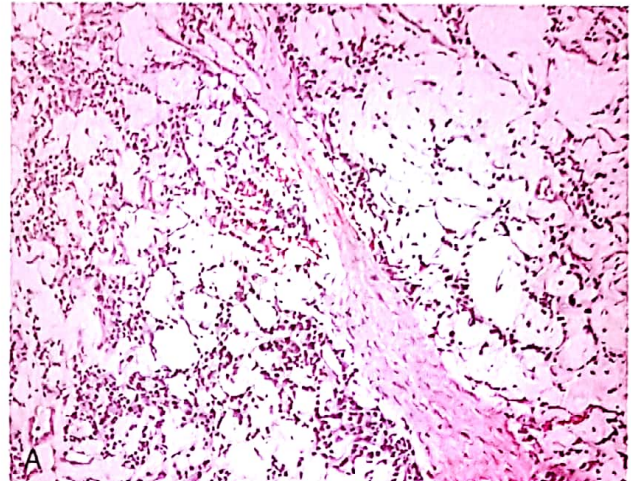
گاسترینوما

ترشح بیش از حد گاسترین معمولاً از تومورهای تولید کننده گاسترین (گاسترینوما) ناشی می شود که می توانند علاوه بر پانکراس از دوازدهه و بافت نرم دور پانکراس (که مثلاً گاسترینوما نامیده می شود) نیز منشأ بگیرند. اولین بار زولینگر و الیسون به همراهی ضایعات سلول جزیره ای پانکراس با افزایش ترشح اسید معده و زخم های پیتیک شدید توجه کردند که در حدود ۹۰ تا ۹۵ درصد بیماران مبتلا به گاسترینوما وجود دارند و شاه علامت بالینی سندرم زولینگر - الیسون محسوب می شوند.

در سندرم زولینگر - الیسون، هیپرگاسترینمی ناشی از تومورهای پانکراس یا دوازدهه باعث ترشح بیش از حد اسید معده شده و ایجاد زخم پیتیک می نماید. زخم های دوازدهه و معده اغلب متعدد بوده و هر چند مشابه همانهایی هستند که در جمعیت عمومی یافت می شوند، ولی به درمان های متداول مقاوم می باشند. همچنین زخم ها در محل های نامعمول مثل ژژنوم روی می دهند. در صورت مشاهده زخم های سرکش در ژژنوم، حتماً باید به سندرم زولینگر - الیسون مشکوک شد. بیش از نیمی از بیماران، مبتلا به اسهال می گردند و در ۳۰٪ موارد اسهال علامت اولیه بیماری است.

ریخت شناسی

گاسترینوما ممکن است از پانکراس، منطقه دور پانکراس یا دیواره دوازدهه منشأ بگیرد. بیش از نیمی از تومورهای تولید کننده گاسترین به صورت موضعی مهاجم بوده یا در زمان تشخیص متاستاز داده اند. در حدود ۲۵٪ بیماران، گاسترینوما همراه با سایر تومورهای درون ریز رخ داده و سندرم MEN-1 را ایجاد می کند (مطلب زیر را ببینید). گاسترینومای همراه با MEN-1 معمولاً چند کانونی بوده در حالی که گاسترینومای تک گیر معمولاً منفرد است. همانند تومورهای پانکراس مترشح انسولین، تومورهای تولید کننده گاسترین نیز از نظر بافت شناسی آرام بوده و به ندرت دارای آناپلازی قابل توجه می باشند.



شکل ۳۴-۱۹. تومور درون ریز پانکراسی (PanNET) که تومور سلول جزیره ای هم نامیده می شود. (A) سلول های نئوپلاستیک یک شکل بوده و پلئومورفیسم یا فعالیت میتوزی محدودی دارند. رسوب آمیلوئید فراوان که مشخصه انسولینوما است مشاهده می شود. در بررسی بالینی بیمار دچار حملات هیپوگلیسمی می شده است. (B) تصویر میکروسکوپ الکترونی از یک سلول بتای طبیعی، گرانول های مشخص محدود به غشاء را نشان می دهد که هر یک حاوی یک هسته متراکم و معمولاً مستطیلی و نیز یک هاله مشخص هستند. انسولینوماها نیز چنین گرانول هایی دارند.

کمتراز ۱۰٪ موارد را تشکیل می دهد. از نظر بافت شناسی این تومورهای خوش خیم شبیه جزایر بزرگ، همراه با حفظ نمای طناب های منظم سلول های یک شکل و جهت گیری سلول ها به سمت عروق، می باشند. حتی ضایعات بدخیم نیز شواهد زیادی از آناپلازی را ندارند و ممکن است به صورت فریبنده ای کپسول دار باشند. رسوب آمیلوئید در بافت خارج سلولی یک مشخصه بسیاری از انسولینوماها است (شکل ۳۴-۱۹, A). در زیر میکروسکوپ الکترونی، سلول های β نئوپلاستیک همانند همتایان طبیعی خود، دارای گرانول های گرد و مشخص هستند (شکل ۳۴-۱۹, B).

قشر غده فوق کلیه

گلوکوکورتیکوئیدها گردد، ایجاد می‌شود. در کار بالینی، اکثر موارد سندرم کوشینگ ناشی از تجویز گلوکوکورتیکوئید برونزاد (ایاتروژنیک) می‌باشد. سایر موارد درون‌زاد بوده و سه علت شایع آن عبارتند از (شکل ۳۵-۱۹):

- بیماری‌های اولیه هیپوتالاموس - هیپوفیز که همراه با افزایش ترشح ACTH می‌باشند.
- ترشح ACTH نابجا توسط نئوپلاسم‌های غیر هیپوفیزی.
- نئوپلاسم‌های اولیه قشر آدرنال (آدنوما یا کارسینوما) و به ندرت هیپرپلازی اولیه قشر.

بیماری اولیه هیپوتالاموسی - هیپوفیزی که همراه با تولید بیش از حد ACTH است، به عنوان بیماری کوشینگ شناخته می‌شود و مسؤول حدود ۷۰٪ از موارد سندرم کوشینگ خود به خودی و درون‌زاد می‌باشد. این اختلال در زنان چهار برابر بیشتر از مردان است و معمولاً در اوایل بزرگسالی (دهه ۳ و ۲) دیده می‌شود. در اکثریت موارد، غده هیپوفیز حاوی میکروآدنوم تولید کننده ACTH بوده که اثر فشاری بر روی مغز اعمال نمی‌کند. تعدادی از تومورهای کورتیکوتروف ماکروآدنوم هستند (قطر بیش از ۱۰mm). در سایر بیماران، هیپوفیز قدامی حاوی مناطقی از هیپرپلازی سلول کورتیکوتروف بدون آدنوم مجزا می‌باشد. هیپرپلازی سلول کورتیکوتروف ممکن است اولیه باشد یا به صورت نادرتر ثانویه به ترشح بیش از حد ACTH ناشی از تومورهای تولید کننده هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRH) هیپوتالاموسی، ایجاد شود. غدد آدرنال در مبتلایان به بیماری کوشینگ، دارای درجات متغیری از هیپرپلازی دو طرفه ندولار قشر (در ادامه توضیح داده می‌شود) می‌باشند. این هیپرپلازی ثانویه به سطوح بالای ACTH بوده (سندرم کوشینگ «وابسته به ACTH») و در واقع هیپرپلازی قشر آدرنال مسؤول هیپرکورتیزولیسم است.

ترشح ACTH نابجا توسط تومورهای غیر هیپوفیزی مسؤول حدود ۱۰٪ از موارد سندرم کوشینگ می‌باشد. در بسیاری از موارد تومور مسبب این حالت یک کارسینوم سلول کوچک ریه است. البته سایر نئوپلاسم‌ها مثل تومورهای کارسینوئید، کارسینوم مدولری تیروئید و PanNETها نیز می‌توانند باعث این سندرم شوند. علاوه بر تومورهایی که ACTH نابجا تولید می‌کنند، گاه نئوپلاسم اندوکرینی که هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین نابجا نیز تولید می‌کند، باعث ترشح ACTH و

غدد آدرنال یک جفت عضو درون ریز هستند که دارای دو ناحیه قشر و مدولا می‌باشند. تکامل، ساختمان و عملکرد این دو قسمت با هم متفاوت است. قشر دارای سه لایه سلول مختلف می‌باشد. در زیر کپسول آدرنال لایه نازک زونا گلوبورولوزا وجود دارد. یک منطقه نازک دیگر به نام زونا رتیکولاریس نیز در مجاورت مدولا قرار دارد. حد فاصل این دو لایه، منطقه پهن زونا فاسیکولاتا قرار دارد که حدود ۷۵٪ کل قشر آدرنال را تشکیل می‌دهد. قشر آدرنال سه نوع مختلف از استروئیدها را ترشح می‌کند:

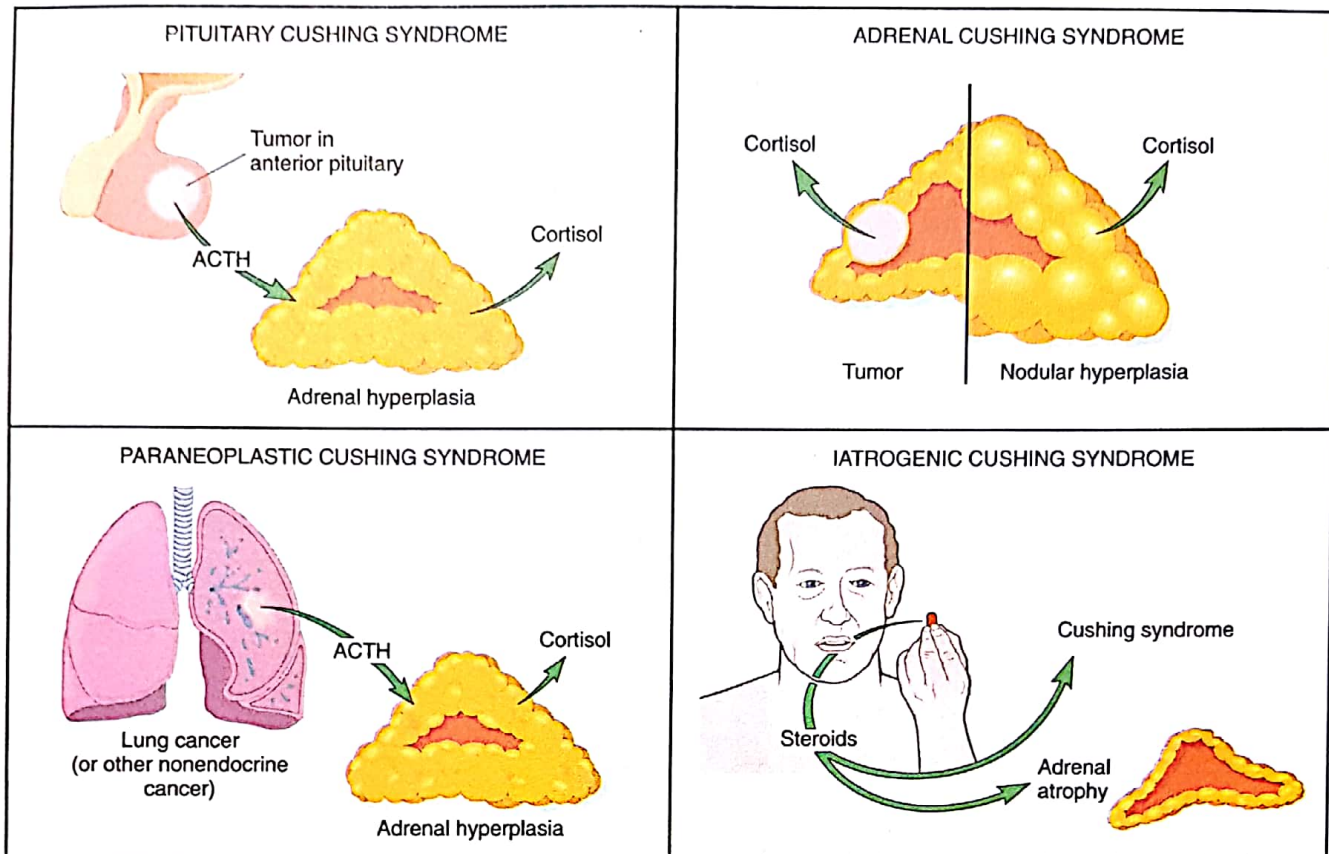
- گلوکوکورتیکوئیدها (مخصوصاً کورتیزول) که بیشتر در زونا فاسیکولاتا ساخته می‌شوند و به مقدار کمی نیز توسط زونا رتیکولاریس تولید می‌شوند.
 - مینرالوکورتیکوئیدها که مهم‌ترین آنها آلدوسترون است و در زونا گلوبورولوزا ساخته می‌شود.
 - استروئیدهای جنسی (استروژن‌ها و آندروژن‌ها) که بیشتر توسط زونا رتیکولاریس تولید می‌شوند.
- مدولای آدرنال متشکل از سلول‌های کرومافینی است که کاته‌کولامین‌ها مخصوصاً اپی‌نفرین را تولید و ترشح می‌کنند. در این بخش ابتدا به بیماری‌های قشر آدرنال و سپس مدولا می‌پردازیم. به سادگی می‌توان بیماری‌های قشر آدرنال را به مواردی که با پرکاری قشر همراه هستند و آنهایی که با کم‌کاری آن همراهند، تقسیم کرد.

پرکاری قشر غده فوق کلیه (هیپرآدرنالیزم)

سه سندرم بالینی مجزای پرکاری آدرنال وجود دارد که هر یک در اثر تولید غیرطبیعی یک یا بیش از یک هورمون تولید شده در سه لایه قشر آدرنال ایجاد می‌شود: (۱) سندرم کوشینگ که با زیادی کورتیزول مشخص می‌شود، (۲) هیپرآلدوسترونیسم و (۳) سندرم‌های آدرنوژنیتال یا مردانه کننده^(۱) ناشی از افزایش آندروژن‌ها. تابلوهای بالینی بعضی از این سندرم‌ها با یکدیگر مشترک است، زیرا عملکرد تعدادی از استروئیدهای آدرنال با یکدیگر هم پوشانی دارد.

هیپرکورتیزولیسم و سندرم کوشینگ

هیپرکورتیزولیسم به طور نمادین به صورت سندرم کوشینگ ظاهر می‌کند و در اثر هر وضعیتی که باعث افزایش سطح



شکل ۳۵-۱۹. تصویر شماتیک اشکال مختلف سندرم کوشینگ، سه شکل درون‌زاد، همراه با شکل برون‌زاد شایع‌تر (ایاتروژنیک) آن را نشان می‌دهد. ACTH: هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک.

صورت ماکرون‌دول‌هایی با اندازه‌های مختلف (۳mm یا بیشتر) و شکل دوم به صورت میکرون‌دول (۱mm تا ۳mm) می‌باشد.

ریخت‌شناسی

ضایعات اصلی سندرم کوشینگ در غدد هیپوفیز و آدرنال یافت می‌شوند. در جریان سندرم کوشینگ در هیپوفیز با توجه به علل مختلف تغییرات متفاوتی دیده می‌شود. شایع‌ترین تغییر ناشی از سطح بالای گلوکوکورتیکوئیدهای درون‌زاد یا برون‌زاد بوده و **تغییر هیالن کروک**^(۱) نامیده می‌شود. در این وضعیت، سیتوپلاسم طبیعی بازوفیل و دانه‌دار سلول‌های تولیدکننده ACTH در هیپوفیز قدامی به وسیله ماده بازوفیلی روشن و یکنواختی جایگزین می‌شود. این تغییر به دلیل تجمع رشته‌های حد واسط کراتین در سیتوپلاسم سلول ایجاد می‌گردد.

تغییرات ریخت‌شناسی غدد آدرنال نیز به علت هیپرکورتیزولیسم بستگی دارد که عبارتند از: (۱) آتروفی

هیپرکورتیزولیسم می‌گردد. همانند سندرم کوشینگ همراه با بیماری هیپوفیزی، در اینها نیز هیپرپلازی دوطرفه ندولار قشر ناشی از ACTH در غدد آدرنال دیده می‌شود ولی به دلیل سیر قهقرایی سریع در بیماران مبتلا به این کانسرها فرصتی برای بزرگ‌شدن غدد آدرنال دست نمی‌دهد.

نئوپلاسم‌های اولیه آدرنال از قبیل آدنوم و کارسینوم آدرنال و به طور نادر هیپرپلازی اولیه قشر آدرنال مسؤول حدود ۲۰-۱۵٪ موارد سندرم کوشینگ درون‌زاد می‌باشد. این شکل از سندرم کوشینگ به نام سندرم کوشینگ مستقل از ACTH یا سندرم کوشینگ آدرنالی نامیده می‌شود که علت آن خودکارشدن عملکرد آدرنال است. شاه‌علامت بیوشیمیایی سندرم کوشینگ آدرنالی سطح بالای کورتیزول و سطح سرمی پایین ACTH می‌باشد. در اکثر موارد، سندرم کوشینگ آدرنالی ناشی از نئوپلاسم یک طرفه قشر آدرنال است که می‌تواند خوش‌خیم (آدنوم) یا بدخیم (کارسینوم) باشد. اکثریت قریب به اتفاق آدرنال‌های هیپرپلاستیک وابسته به ACTH هستند و هیپرپلازی اولیه قشر یکی از علل نادر سندرم کوشینگ می‌باشند. دو شکل از این بیماری وجود دارد. شکل اول به

1- Crooke hyaline change

واکوئل دار دیده می‌شوند. در هیپرپلازی قشری اولیه، قشر آدرنال تقریباً به طور کامل توسط ماکرو و میکروندول‌ها جایگزین شده است. میکروندول‌ها از ندول‌های ۱ تا ۳ میلی‌متری با پیگمان تیره تشکیل شده‌اند. به نظر می‌رسد این پیگمان لیپوفوشین (پیگمان فرسودگی)^(۱) باشد (فصل ۱). آدنوم‌ها و کارسینوم‌های دارای عملکرد قشر آدرنال که کورتیزول تولید می‌کنند از لحاظ ریخت‌شناسی با نئوپلاسم‌های فاقد عملکرد آدرنال قابل افتراق نیستند. هم ضایعات خوش‌خیم و هم بدخیم در زنان در دهه‌های ۳ تا ۵ شایع‌ترند.

آدنوم‌های قشر آدرنال تومورهای زردرنگی هستند که توسط کپسول نازک یا خوب شکل گرفته‌ای احاطه شده‌اند و معمولاً کمتر از ۳۰ گرم وزن دارند (شکل ۳۷-۱۹، A). از نظر میکروسکوپی، آنها از سلول‌هایی که مشابه سلول‌های زونا فاسیکولای طبیعی است، تشکیل شده‌اند (شکل ۳۷-۱۹، B). برعکس کارسینوم‌های مرتبط با سندرم کوشینگ، بزرگ‌تر از آدنوم‌ها هستند. این تومورها به صورت توده‌های بدون کپسول بوده که بیش از ۲۰۰ تا ۳۰۰ گرم وزن داشته و دارای تمام خصوصیات آناپلاستیک سرطان (که با جزئیات توضیح داده می‌شود) می‌باشند. قشر آدرنال مجاور و غده آدرنال سمت مقابل در جریان تومورهای بدخیم و خوش خیم دارای عملکرد، آتروفیک شده که علت آن سرکوب ACTH درون‌زاد به دلیل سطوح بالای کورتیزول می‌باشد.



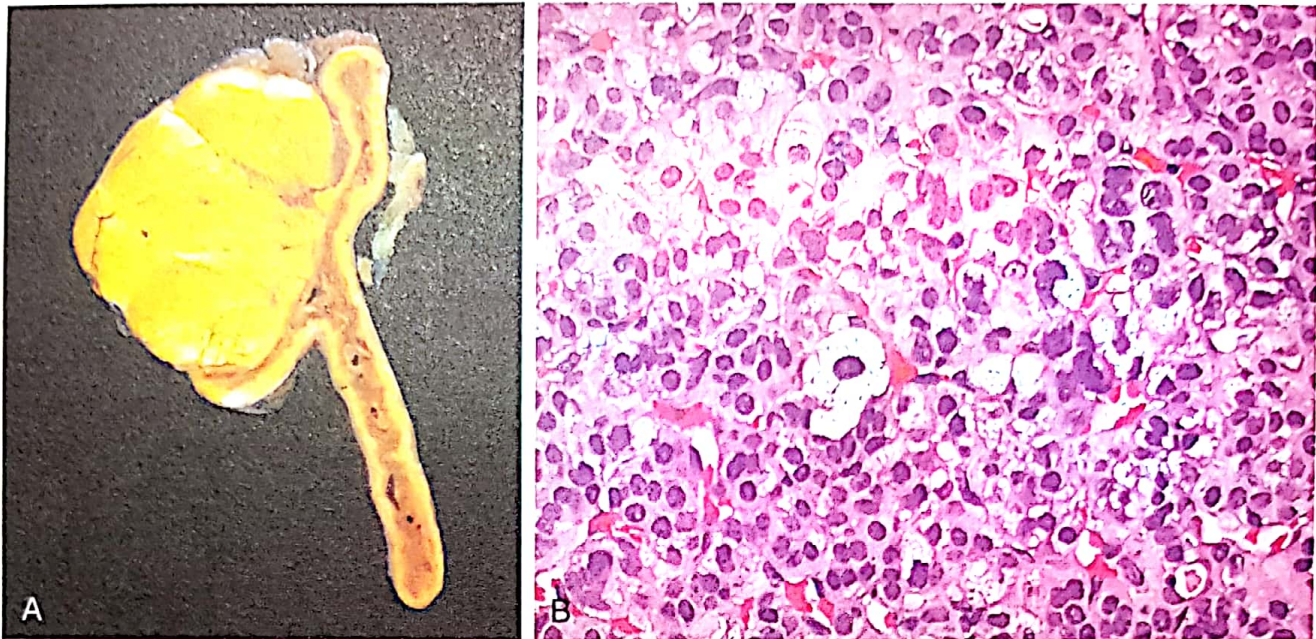
شکل ۳۶-۱۹. هیپرپلازی منتشر آدرنال (پایین) در مقابل غده آدرنال طبیعی (بالا). در سطح برش قشر آدرنال زرد، ضخیم و دارای ندولاریته خفیف است. غده غیرطبیعی متعلق به یک بیمار مبتلا به سندرم کوشینگ وابسته به ACTH است که هر دو آدرنال وی به طور منتشر هیپرپلاستیک شده‌اند. ACTH: هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک.

ویژگی‌های بالینی

علائم و نشانه‌های سندرم کوشینگ شدید اعمال شناخته شده گلوکوکورتیکوئیدها هستند. سندرم کوشینگ معمولاً به تدریج ایجاد شده و همانند بسیاری از ناهنجاری‌های درون‌ریز دیگر، ممکن است در مراحل اولیه کاملاً بی‌سر و صدا و خفیف باشد. یک استثناء مهم شروع بی‌سر و صدای سندرم کوشینگ در موارد سندرم کوشینگ همراه با کارسینوم سلول کوچک ریه است که در آن سیر سریع بیماری زمینه‌ای مانع از ایجاد بسیاری از تابلوهای مشخص بیماری می‌گردد. تظاهرات اولیه سندرم کوشینگ عبارتند از: هیپرتانسیون و افزایش وزن. با گذشت زمان، توزیع مرکزی مشخص بافت چربی آشکار شده و باعث چاقی تنه‌ای، صورت شیهه «ماه» و تجمع چربی در پشت گردن و تنه («کوهان بوفالو») می‌گردد (شکل ۳۸-۱۹). هیپرکورتیزولیسم باعث آتروفی انتخابی رشته‌های عضلانی با انقباض سریع (نوع II)

کورتکس، (۲) هیپرپلازی منتشر، (۳) هیپرپلازی ماکروندولار و میکروندولار (۴) یک آدنوم یا یک کارسینوم. در بیمارانی که این سندرم ناشی از گلوکوکورتیکوئید برون‌زاد است، سرکوب ACTH درون‌زاد باعث آتروفی دو طرفه کورتکس می‌شود که علت آن فقدان تحریک زونا فاسیکولای و رتیکولاریس توسط ACTH می‌باشد. در این موارد، زونا گلوومولوزا دارای ضخامت طبیعی است، زیرا عملکرد آن مستقل از ACTH می‌باشد. برعکس در موارد هیپرکورتیزولیسم درون‌زاد، آدرنال‌ها هیپرپلاستیک بوده یا حاوی یک نئوپلاسم قشری می‌باشند. هیپرپلازی منتشر در مبتلایان به سندرم کوشینگ وابسته به ACTH دیده می‌شود (شکل ۳۶-۱۹). هر دو غده به شکل خفیف یا واضح بزرگ می‌شوند و وزن هر کدام به ۳۰g می‌رسد. قشر آدرنال به طور منتشر ضخیم و به درجاتی ندولار می‌شود که البته به اندازه هیپرپلازی ندولار مستقل از ACTH، واضح نمی‌باشد. رنگ زرد غدد دچار هیپرپلازی منتشر ناشی از وجود سلول‌های غنی از چربی است که در زیر میکروسکوپ

1- wear-and-tear pigment



شکل ۳۷-۱۹. آدنوم قشر آدرنال. (A) وجه افتراق آدنوم و هیپرپلازی ندولار، ماهیت منفرد و حدود مشخص آدنوم است. وضعیت عملکردی آدنوم قشر آدرنال را نمی‌توان از روی ظاهر یا نمای میکروسکوپی آن استنباط کرد. (B) تابلوی بافت‌شناسی آدنوم قشر آدرنال. سلول‌های نئوپلاسمی به دلیل حضور لیپید داخل سیتوپلاسمی واکوئوله می‌باشند. پلئومورفیسم هسته‌ای خفیفی وجود دارد. فعالیت میتوزی و تکثیر دیده نمی‌شود.

خلاصه

هیپرکورتیزولیسم (سندرم کوشینگ)

- شایع‌ترین علت هیپرکورتیزولیسم، مصرف استروئیدهای برون‌زاد می‌باشد.
- هیپرکورتیزولیسم درون‌زاد اغلب ثانویه به یک میکروآدنوم هیپوفیزی تولیدکننده ACTH (بیماری کوشینگ) است و نئوپلاسم‌های اولیه آدرنال (هیپرکورتیزولیسم مستقل از ACTH) یا تولید ACTH پارانئوپلاستیک توسط تومورها (مثل کانسر سلول کوچک ریه) در مرتبه بعدی قرار دارند.
- تابلوی ریخت‌شناسی در آدرنال عبارتست از: آتروفی دو طرفه کورتکس (در بیماری ناشی از استروئید برون‌زاد)، هیپرپلازی دوطرفه منتشر یا ندولار (شایع‌ترین یافته در سندرم کوشینگ درون‌زاد) یا یک نئوپلاسم قشر آدرنال.

هیپرآلدوسترونیسم

هیپرآلدوسترونیسم یک اصطلاح کلی برای گروهی از وضعیت‌های شدیداً مرتبط با هم است که با افزایش مزمن ترشح آلدوسترون مشخص می‌شوند. هیپرآلدوسترونیسم ممکن است اولیه یا ثانویه به یک علت خارج آدرنالی باشد. در

شده و در نتیجه منجر به کاهش توده عضلانی و ضعف عضلانی پروگزیمال اندام‌ها می‌گردد. گلوکوکورتیکوئیدها باعث گلوکونئوز و مهار برداشت گلوکز توسط سلول‌ها شده و در نتیجه منجر به هیپرگلیسمی، گلوکوزوی و پرنوشی می‌گردند، که مشابه دیابت شیرین می‌باشد. اثرات کاتابولیک بر روی پروتئین‌ها باعث از دست رفتن کلاژن و جذب استخوان می‌شوند. در نتیجه پوست نازک و شکننده شده و به راحتی کبود می‌شود. استریاهای پوستی مخصوصاً در سطح شکم شایع هستند. جذب استخوان باعث استئوپوروز و در نتیجه باعث افزایش حساسیت فرد به شکستگی می‌گردند. از آنجا که گلوکوکورتیکوئیدها باعث سرکوب پاسخ ایمنی می‌شوند، مبتلایان به سندرم کوشینگ در معرض خطر بالای ابتلا به عفونت‌ها می‌باشند. تظاهرات دیگر بیماری عبارتند از: هیرسوتیسم و اختلالات قاعدگی و نیز بعضی اختلالات ذهنی مانند نوسانات خلقی، افسردگی و جنون واضح. سندرم کوشینگ خارج آدرنال ناشی از ترشح ACTH نابجا یا هیپوفیزی بوده که معمولاً باعث افزایش پیگمانتاسیون پوستی می‌گردد. علت این امر تحریک ملانوسیت‌ها توسط مولکول پیش‌ساز ACTH می‌باشد.

کارسینوم قشر آدرنال می‌باشد. حدود ۳۵٪ موارد هیپرآلدوسترونیسم اولیه در اثر یک آدنوم منفرد تولیدکننده آلدوسترون ایجاد می‌شود که به آن سندرم کان^(۱) می‌گویند.

- در موارد نادر، هیپرآلدوسترونیسم خانوادگی ناشی از یک نقص ژنتیکی می‌باشد که باعث فعالیت بیش از حد ژن آلدوسترون سنتاز *CYP11B2* می‌شود.

ریخت‌شناسی

آدنوم‌های مترشح آلدوسترون تقریباً همیشه ضایعاتی منفرد، کوچک (قطر کمتر از ۲cm) و با حدود مشخص هستند. این تومورها در سطح برش به رنگ زرد روشن بوده و جالب اینجاست که از سلول‌های قشری مملو از لیپید تشکیل شده‌اند که بیشتر شبیه سلول‌های فاسیکولاتا هستند تا سلول‌های گلومرولوزا (منشأ طبیعی آلدوسترون). در کل، سلول‌ها تمایل دارند شکل و اندازه یکسانی داشته باشند. گاهی اوقات درجاتی از پلئومورفیسم سلولی و هسته‌ای وجود دارد. تابلوی مشخصه آدنوم‌های تولیدکننده آلدوسترون، حضور انکلوژیون‌های سیتوپلاسمی ائوزینوفیلی لایه می‌باشد که به آنها اجسام اسپیرونولاکتون می‌گویند. این انکلوژیون‌ها به طور نمادین بعد از درمان با اسپیرونولاکتون ایجاد می‌شوند. این دارو یک داروی ضد فشار خون و درمان انتخابی هیپرآلدوسترونیسم اولیه است. برخلاف آدنوم‌های قشری مرتبط با سندرم کوشینگ، آدنوم‌های مرتبط با هیپرآلدوسترونیسم معمولاً ترشح ACTH را مهار نمی‌کنند. بنابراین قشر آدرنال مجاور و غده طرف مقابل آتروفیک نمی‌شوند. هیپرپلازی دوطرفه ایدیوپاتیک با هیپرپلازی منتشر یا کانونی سلول‌های مشابه زونا گلومرولوزای طبیعی مشخص می‌شود.

ویژگی‌های بالینی

شاه‌علامت بالینی هیپرآلدوسترونیسم هیپرتانسیون است. هیپرآلدوسترونیسم اولیه با شیوع تخمینی ۵ تا ۱۰ درصد در میان بیماران غیرانتخابی مبتلا به هیپرتانسیون، شایع‌ترین علت هیپرتانسیون ثانویه (یعنی هیپرتانسیون ثانویه به یک علت قابل شناسایی) است. آثار طولانی‌مدت هیپرتانسیون ناشی از هیپرآلدوسترونیسم شامل اختلال قلبی عروقی (مثل هیپرتروفی بطن چپ و کاهش حجم دیاستولیک) و افزایش شیوع وقایع



شکل ۳۸-۱۹. بیمار مبتلا به سندرم کوشینگ. مشخصات بیماری عبارتند از چاقی مرکزی، «چهره شبیه ماه» و استریاهای شکمی.

هیپرآلدوسترونیسم ثانویه، آلدوسترون در پاسخ به فعال شدن سیستم رنین - آنژیوتانسین ترشح می‌شود. این وضعیت با افزایش سطح رنین پلاسما مشخص شده و در موارد زیر مشاهده می‌گردد:

- کاهش خون‌رسانی کلیوی (نفرواسکلروز سرخرگچه‌ای، تنگی سرخرگ کلیوی).
- کاهش حجم خون شریانی و ادم (نارسایی احتقانی قلب، سیروز، سندرم نفروتیک).
- حاملگی (به دلیل افزایش سوپسترای رنین پلاسما ناشی از استروژن).

برعکس، هیپرآلدوسترونیسم اولیه مطرح‌کننده تولید بیش از حد اولیه و خودمختار آلدوسترون، و در نتیجه سرکوب سیستم رنین - آنژیوتانسین و کاهش فعالیت رنین پلاسما می‌باشد. علل بالقوه هیپرآلدوسترونیسم اولیه عبارتند از:

- هیپرآلدوسترونیسم دوطرفه ایدیوپاتیک، که با هیپرپلازی ندولار دوطرفه غدد آدرنال مشخص می‌شود. این مکانیسم شایع‌ترین علت زمینه‌ای هیپرآلدوسترونیسم اولیه بوده و ۶۰٪ موارد را شامل می‌شود. پاتوژنز آن نامشخص است.
- نئوپلاسم‌های قشر آدرنال، که یا یک آدنوم تولیدکننده آلدوسترون است (شایع‌ترین علت) و یا به ندرت یک

1- Conn syndrome

موارد است. کمبود ۲۱- هیدروکسیلاز از فقدان کامل تا کاهش مختصر آن متغیر است و این امر به ماهیت جهش ژن CYP21A2 که این آنزیم را کد می‌کند، بستگی دارد.

ریخت شناسی

در تمام موارد CAH، آدرنال‌ها به صورت دو طرفه هیپرپلاستیک بوده و وزن آنها گاهی به ۱۰ تا ۱۵ برابر وزن طبیعی‌شان می‌رسد. قشر آدرنال ضخیم و ندولار بوده و قشر ضخیم شده آن در سطح برش قهوه‌ای رنگ می‌باشد که علت این امر تخلیه تمام لیپیدهاست. سلول‌های در حال تکثیر اغلب سلول‌هایی فشرده، ائوزینوفیل و خالی از لیپید می‌باشند که با سلول‌های روشن مملو از لیپید مخلوط شده‌اند. علاوه بر ناهنجاری‌های قشر آدرنال، اخیراً در بیماران مبتلا به کمبود ۲۱- هیدروکسیلاز همراه با از دست دادن نمک، دیس‌پلازی آدرنومدولاری نیز گزارش شده است. دیس‌پلازی مدولا با مهاجرت ناقص سلول‌های کرومافین به مرکز غده و در هم آمیختگی قابل توجه آشیانه‌های سلول‌های کرومافین و قشری در محیط مشخص می‌شود. هیپرپلازی سلول‌های کورتیکوتروف (تولید کننده ACTH) در هیپوفیز قدامی بیشتر بیماران دیده می‌شود.

ویژگی‌های بالینی

تظاهرات بالینی CAH با توجه به کمبود آنزیمی خاص مشخص شده و شامل ناهنجاری‌های متابولیسم آندروژن، هومئوستاز سدیم و (در موارد شدید) کمبود گلوکوکورتیکوئیدها می‌باشد. با توجه به ماهیت و شدت نقص آنزیمی، شروع علائم بالینی ممکن است در دوره حول و حوش تولد، اواخر کودکی یا (ناشیع‌تر) دوران بزرگسالی باشد.

در کمبود ۲۱- هیدروکسیلاز، فعالیت بیش از حد آندروژنی باعث علائم مردانگی در زنان می‌گردد که از هیپرتروفی کلیتوریس و هرمافرودیسیم کاذب در نوزادان تا الیگومنوره، هیرسوتیسم و آکنه در دختران بعد از بلوغ متغیر است. در مردان افزایش آندروژن‌ها باعث بزرگ شدن دستگاه تناسلی خارجی و سایر شواهد بلوغ زودرس در بیماران قبل از بلوغ و الیگواسپرمی در سنین بالاتر می‌گردد. در بعضی اشکال CAH (مثل کمبود ۱۱- بتا هیدروکسیلاز)، استروئیدهای واسطه تجمع یافته، فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی داشته و باعث احتباس سدیم و هیپرتانسیون می‌گردند. در سایر بیماران، شامل یک سوم موارد مبتلا به کمبود ۲۱- هیدروکسیلاز، نقص آنزیمی به اندازه کافی شدید است که باعث کمبود مینرالوکورتیکوئیدها شده و منجر به

ناخواسته نظیر سکتة مغزی و انفارکتوس میوکارد می‌باشد. هیپوکالمی ناشی از اتلاف کلیوی پتاسیم در صورت وجود سبب تظاهرات مختلف عصبی - عضلانی نظیر ضعف، پارسازی، اختلال دید و بندرت تتانی آشکار می‌شود. درمان در هیپرآلدوسترونیزم اولیه بسته به علت، متفاوت است. آدنوم‌ها به برداشت توسط جراحی پاسخ می‌دهند. برعکس در بیماران مبتلا به هیپرآلدوسترونیزم اولیه ناشی از هیپرپلازی دوطرفه که اغلب آنها کودکان و بزرگسالان جوان می‌باشند، مداخله جراحی فایده چندانی ندارد. این بیماران با درمان طبی با یک آنتاگونیست آلدوسترون نظیر اسپرونولکتون بهتر درمان می‌شوند. درمان هیپرآلدوسترونیزم ثانویه مستلزم اصلاح علت زمینه‌ای است که باعث تحریک سیستم رنین - آنژیوتانسین شده است.

سندرم‌های آندروژنیال

افزایش آندروژن‌ها ممکن است ناشی از تعدادی از بیماری‌ها از قبیل اختلالات اولیه گنادها و چندین اختلال اولیه آدرنال باشد. قشر آدرنال دو ترکیب (دهیدرواپی‌اندروسترون و آندروستن دیون) تولید می‌کند که جهت ایجاد اثرات آندروژنی باید در بافت‌های محیطی به تستوسترون تبدیل شوند. برخلاف آندروژن‌های گنادها، تولید آندروژن آدرنال، توسط ACTH تنظیم می‌گردد. بنابراین ترشح بیش از حد آنها می‌تواند یک سندرم «خالص» و یا جزیی از بیماری کوشینگ باشد. علل آدرنالی افزایش آندروژن‌ها عبارتند از نئوپلاسم‌های قشر آدرنال و گروه نامعمولی از اختلالاتی که در مجموع هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (CAH) نامیده می‌شوند. احتمال کارسینوم بودن نئوپلاسم‌های کورتکس آدرنال همراه با علائم افزایش آندروژن‌ها (مردانه‌شدن) بیش از آدنوم بودنشان است. ریخت‌شناسی این ضایعات مشابه سایر نئوپلاسم‌های قشری دارای عملکرد یا فاقد عملکرد می‌باشد.

CAH گروهی از اختلالات اتوزومی مغلوب است که هر یک با نقص ارثی در یکی از آنزیم‌های دخیل در بیوسنتز استروئیدهای آدرنال مخصوصاً کورتیزول مشخص می‌شوند. در این وضعیت، کاهش تولید کورتیزول منجر به افزایش جبرانی ترشح ACTH به دلیل فقدان مهار پس‌نورد می‌گردد. هیپرپلازی آدرنال ایجاد شده باعث افزایش تولید استروئیدهای پیش‌ساز کورتیزول شده که در ادامه منجر به تولید آندروژن و مردانه‌سازی می‌گردند. نقایص آنزیمی خاص ممکن است باعث اختلال ترشح آلدوسترون نیز شده و در نتیجه از دست‌دادن نمک به سندرم مردانه‌سازی اضافه شود. شایع‌ترین نقص آنزیمی در CAH کمبود ۲۱- هیدروکسیلاز بوده که مسؤول بیش از ۹۰٪

جدول ۷-۱۹. علل نارسایی آدرنال

حاد
سندرم واترهاوس - فریدریکسن
قطع ناگهانی درمان طولانی مدت با کورتیکواستروئیدها
استرس در مبتلایان به نارسایی مزمن زمینه‌ای آدرنال
مزمن
آدرنالیت خودایمن (۶۰ تا ۷۰ درصد موارد در کشورهای توسعه یافته) - شامل APS1 و APS2
سل
سندرم نقص ایمنی اکتسابی
بیماری متاستاتیک
آمیلوئیدوز سیستمیک
عفونت‌های قارچی
هموکروماتوز
سارکوئیدوز

APS2 و APS1: سندرم چندغده‌ای خودایمن نوع ۱ و ۲

نارسایی حاد قشر آدرنال

نارسایی حاد قشر آدرنال معمولاً در شرایط بالینی فهرست شده در جدول ۷-۱۹ دیده می‌شود. مبتلایان به نارسایی مزمن قشر آدرنال ممکن است بعد از هر استرسی که ظرفیت فیزیولوژیک محدود آنها را تحت فشار قرار دهد، دچار یک بحران حاد شوند. در بیمارانی که تحت درمان نگهدارنده با کورتیکواستروئیدهای برون‌زاد هستند، قطع سریع استروئیدها یا ناتوانی در افزایش دوز استروئیدها در پاسخ به یک استرس حاد ممکن است باعث تسریع یک بحران آدرنال مشابه شود که علت آن ناتوانی آدرنال آتروفیک در تولید هورمون‌های گلوکوکورتیکوئید است. خونریزی وسیع آدرنال می‌تواند به حدی قشر آدرنال را تخریب کند که سبب نارسایی حاد قشر آدرنال شود. این وضعیت در بیمارانی که تحت درمان نگاه‌دارنده با یک ضدانعقاد هستند، بیمارانی که دچار انعقاد منتشر داخل عروقی پس از عمل جراحی می‌شوند، در جریان حاملگی و در بیماران مبتلا به سپسیس شدید دیده می‌شود. وضعیت اخیر سندرم واترهاوس - فریدریکسون^(۱) نام دارد (شکل ۳۹-۱۹). این سندرم فاجعه بار به طور کلاسیک بر اثر سپتی‌سمی نایسریا منتریتیدیس ایجاد می‌شود ولی می‌تواند به وسیله ارگانیسم‌های دیگری از قبیل گونه‌های پseudomonas، پنوموکوک و هموفیلوس آنفلوانزا نیز ایجاد شود. پاتوژن

اتلاف نمک (سدیم) گردد. مبتلایان به CAH به دلیل کمبود کورتیزول در معرض خطر نارسایی حاد آدرنال می‌باشند (بعداً بحث می‌شود).

CAH را باید در هر نوزاد با دستگاه تناسلی مبهم در نظر داشت. کمبود شدید آنزیمی در شیرخوارگی باعث استفراغ، دهیدراتاسیون و اتلاف نمک شده و می‌تواند تهدیدکننده حیات باشد. در انواع خفیف‌تر، زنان دچار تأخیر منارک، الیگومنوره یا هیرسوتیسم می‌شوند. در تمام این موارد، حضور یک نئوپلاسم تخمدانی تولیدکننده آندروژن باید رد شود. درمان CAH با گلوکوکورتیکوئیدهای برون‌زاد انجام می‌گیرد که علاوه بر تأمین سطح کافی گلوکوکورتیکوئیدها باعث سرکوب سطح ACTH و در نتیجه کاهش تولید بیش از حد هورمون‌های استروئیدی می‌شود که مسؤول بسیاری از اختلالات بالینی می‌باشند.

خلاصه

سندرم‌های آدرنوژنیال

- قشر آدرنال به دو طریق می‌تواند مقادیر زیادی آندروژن تولید کند: نئوپلاسم‌های قشر آدرنال (معمولاً کارسینوم‌های "مردانه‌ساز") یا هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (CAH).
- CAH شامل گروهی از اختلالات اتوزومی مغلوب است که با نقص در بیوسنتز استروئیدها (معمولاً کورتیزول) مشخص می‌شوند. شایع‌ترین زیرگروه آنها ناشی از کمبود آنزیم ۲۱-هیدروکسیلاز می‌باشد.
- کاهش تولید کورتیزول باعث افزایش جبرانی ترشح ACTH شده که سبب تحریک تولید آندروژن‌ها می‌گردد. آندروژن‌ها اثرات مردانه‌ساز دارند، از قبیل مردانه‌سازی در زنان (ابهام تناسلی، الیگومنوره، هیرسوتیسم)، بلوغ زودرس در پسران و در بعضی موارد اتلاف نمک (سدیم) و هیپوتانسیون.
- هیپرپلازی دو طرفه قشر آدرنال مشخصه آن است.

نارسایی غده فوق کلیه

نارسایی یا کم کاری قشر آدرنال ممکن است ناشی از بیماری اولیه آدرنال (هیپوآدرنالیزم اولیه) یا کاهش تحریک آدرنال‌ها ناشی از کمبود ACTH (هیپوآدرنالیزم ثانویه) باشد. انواع نارسایی قشر آدرنال به سه دسته کلی زیر تقسیم می‌شوند: (۱) نارسایی حاد اولیه قشر آدرنال (بحران آدرنال)، (۲) نارسایی مزمن اولیه قشر آدرنال (بیماری آدیسون) و (۳) نارسایی ثانویه قشر آدرنال.

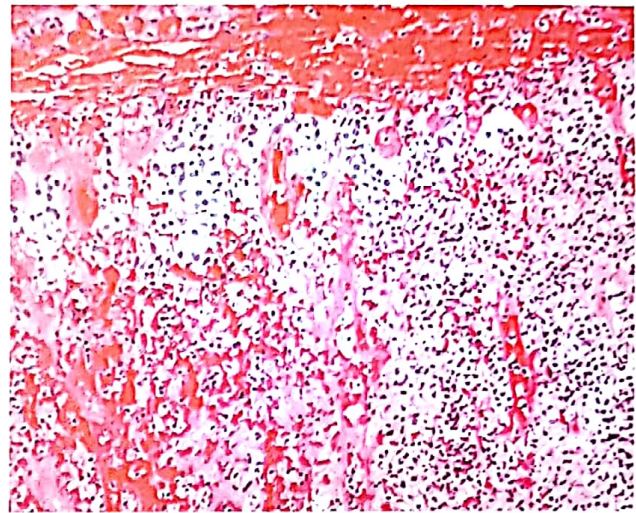
1- Waterhouse-Friderichsen syndrome

هیپوپاراتیروئیدی خودایمن، هیپوگنادیسم ایدیوپاتیک، آنمی کشنده) مشخص می شود و منجر به از بین رفتن عضو هدف می گردد. پروتئین AIRE در بیان آنتی ژن های بافتی در تیموس و از بین رفتن سلول های T مختص این آنتی ژن ها (فصل ۴) نقش دارد. دسته دوم یعنی APS2 در اوایل بزرگسالی رخ می دهد و به صورت ترکیبی از نارسایی آدرنال و تیروئیدیت خودایمن یا دیابت نوع ۱ تظاهر می کند. برخلاف APS1 در APS2 کاندیدایز جلدی - مخاطی، دیسپلازی اکتودرم و هیپوپاراتیروئیدی خودایمن وجود ندارد. عفونت ها مخصوصاً سل و عفونت های قارچی نیز می توانند باعث نارسایی مزمن اولیه قشر آدرنال گردند. آدرنالیت سلی که زمانی عامل ۹۰٪ موارد بیماری آدیسون بود، با کمک درمان ضدسل امروزه بسیار ناشایع تر شده است. البته با توجه به بروز مجدد سل در بسیاری از جوامع شهری، این علت نارسایی آدرنال را باید در ذهن داشت. آدرنالیت سلی معمولاً با عفونت فعال سایر نقاط مخصوصاً ریه ها و مجاری ادراری تناسلی همراه است. از میان قارچ ها، عفونت منتشر با هیستوپلاسما کپسولانوم و کوکسیدیوئیدس ایمنیسی نیز ممکن است باعث نارسایی مزمن قشر آدرنال شود. مبتلایان به AIDS در معرض خطر نارسایی آدرنال به دلیل عفونت های مختلف (سیتومگالوویروس، مایکوپلازما، ایتراسلولار) و عوارض غیر عفونی بیماری خود (سارکوم کاپوسی) می باشند.

نئوپلاسم های متاستاتیک که آدرنال را درگیر می کنند، یکی از علل بالقوه دیگر نارسایی آدرنال هستند. آدرنال ها یکی از جایگاه های نسبتاً شایع متاستاز در مبتلایان به کارسینوم های منتشر می باشند. گرچه عملکرد آدرنال در بیشتر این بیماران حفظ می شود، ولی گاهی اوقات رشد متاستاتیک، قشر آدرنال با کفایت را تخریب کرده و باعث ایجاد درجاتی از نارسایی آدرنال می شود. کارسینوم های ریه و پستان منشأ اکثر متاستازهای آدرنال می باشند. البته بسیاری از نئوپلاسم های دیگر مثل کارسینوم مجاری گوارشی، ملانوم بدخیم و نئوپلاسم های خونساز نیز می توانند به این عضو متاستاز دهند.

نارسایی ثانویه قشر آدرنال

هرگونه اختلال هیپوتالاموس و هیپوفیز از قبیل سرطان های



شکل ۳۹-۱۹. سندرم واترهوس - فردریکسون. خونریزی شدید دو طرفه آدرنال در نوزاد مبتلا به سپسیس شدید باعث نارسایی حاد آدرنال شده است. در کالبد شکافی، آدرنال در ظاهر دارای خونریزی و چروکیده بوده و در نمای میکروسکوپی، مقدار کمی ساختار باقی مانده قشری قابل شناسایی می باشد.

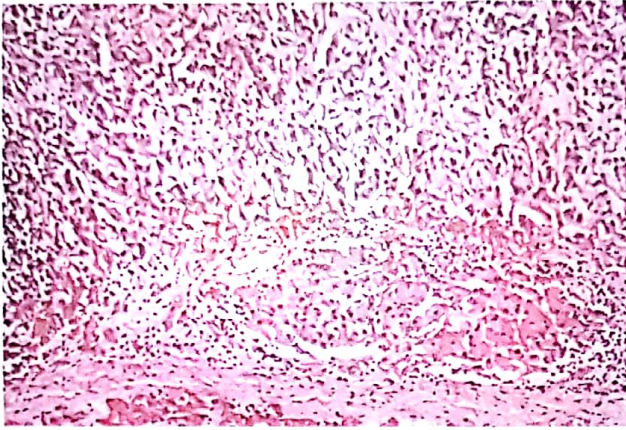
سندرم واترهوس - فردریکسون ناشناخته است ولی احتمالاً به دلیل آسیب عروقی ناشی از اندوتوکسین همراه با انعقاد منتشر داخل عروقی می باشد (فصل ۳).

نارسایی مزمن قشر آدرنال: بیماری آدیسون

بیماری آدیسون یا نارسایی مزمن قشر آدرنال یک اختلال ناشایع است که به دلیل تخریب پیشرونده قشر آدرنال ایجاد می شود. بیش از ۹۰٪ موارد به دلیل یکی از چهار مورد زیر می باشند: آدرنالیت خودایمن، سل، سندرم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS) یا سرطان های متاستاتیک (جدول ۷-۱۹).

آدرنالیت خودایمن مسؤول ۷۰-۶۰ درصد موارد بوده و شایع ترین علت نارسایی اولیه آدرنال در جوامع پیشرفته است. همان طور که از نام آن برمی آید، تخریب خودایمنی سلول های تولید کننده استروئید وجود داشته و اتو آنتی بادی ها برضد چند آنزیم کلیدی استروئیدوزن در این بیماران یافت می شوند. آدرنالیت خودایمن به صورت یکی از دو شکل سندرم چندغده ای خودایمن^(۱) رخ می دهد که عبارتند از: APS1 که در اثر جهش در ژن تنظیم کننده خودایمنی (AIRE)^(۲) روی کروموزوم ۲۱ ایجاد شده و با کاندیدایز جلدی - مخاطی مزمن و ناهنجاری های پوست، مینای دندان و ناخن ها (دیسτροφی اکتودرم) همراه با اختلالات خودایمنی اعضای خاص (آدرنالیت خودایمن،

1- autoimmune polyendocrine syndromes
2- autoimmune regulator



شکل ۴۰-۱۹. آدرنالیت خودایمن. تمام سلول‌های قشری از دست رفته‌اند و فقط حاشیه‌ای از آنها در زیر کپسول باقی مانده است. ارتشاح گسترده سلول‌های تک هسته‌ای دیده می‌شود.

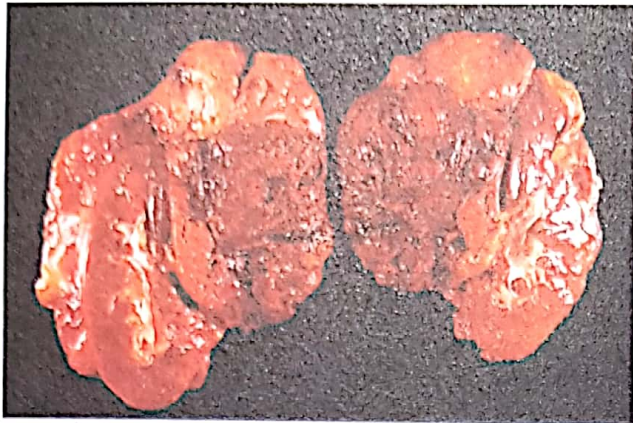
ویژگی‌های بالینی

در کل تظاهرات بالینی نارسایی قشر آدرنال تا زمانی که حداقل ۹۰٪ قشر آدرنال از بین نرود، ظاهر نمی‌شود. تظاهر اولیه اغلب به صورت ضعف پیشرونده و خستگی‌پذیری زودرس است، که ممکن است به عنوان شکایات غیراختصاصی در نظر گرفته شود. ناراحتی‌های گوارشی شایع بوده و شامل بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ، کاهش وزن و اسهال است. در مبتلایان به بیماری اولیه آدرنال، افزایش سطح هورمون پیش‌ساز ACTH باعث تحریک ملانوسیت‌ها شده و باعث هیپرپیگمانتاسیون پوست و غشاهای مخاطی می‌شود. محل‌های شایع هیپرپیگمانتاسیون شامل صورت، زیر بغل، نوک پستان‌ها، آرئول و پرنه می‌باشند. برعکس هیپرپیگمانتاسیون در مبتلایان به نارسایی ثانویه قشر آدرنال دیده نمی‌شود. کاهش فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی (آلدوسترون) در مبتلایان به نارسایی اولیه آدرنال باعث احتباس پتاسیم، اتلاف سدیم و در نتیجه ایجاد هیپرکالمی، هیپوناترمی، کاهش حجم و هیپوتانسیون می‌گردد. برعکس، هیپوآدرنالسم ثانویه با کمبود برون‌ده کورتیزول و آندروژن ولی تولید طبیعی یا نزدیک طبیعی آلدوسترون مشخص می‌شود. گاهی اوقات به دلیل کمبود گلوکوکورتیکوئیدها و اختلال گلوکونئوز بیمار دچار هیپوگلیسمی می‌گردد. استرس‌هایی از قبیل عفونت‌ها، تروما یا اقدامات جراحی در این بیماران می‌توانند باعث بحران حاد آدرنال شده و خود را با استفراغ مقاوم، درد شکمی، هیپوتانسیون، کوما و کلاپس عروقی نشان دهد. در صورتی که کورتیکواستروئیدها بلافاصله جایگزین نشوند، مرگ بیمار به سرعت اتفاق می‌افتد.

متاستاتیک، عفونت‌ها، انفارکتوس یا پرتوتابی که برون‌ده ACTH را کاهش دهند، باعث سندرم هیپوآدرنالسم می‌شوند که شباهت‌های زیادی به بیماری آدیسون دارد. در بیماری ثانویه هیپرپیگمانتاسیون بیماری آدیسون اولیه به دلیل سطح پایین هورمون ملانوتروپیک، وجود ندارد (بعداً بحث می‌شود). کمبود ACTH ممکن است به تنهایی روی دهد، ولی در بعضی شرایط، تنها قسمتی از کم‌کاری کل غده هیپوفیز^(۱) بوده و همراه با کمبود هورمون‌های تروفیک متعددی است. در مبتلایان به بیماری اولیه، سطح سرمی ACTH ممکن است طبیعی باشد، ولی تخریب قشر آدرنال امکان پاسخ به تجویز ACTH خارجی و در نتیجه افزایش سطح پلاسمایی کورتیزول را نمی‌دهد. برعکس، نارسایی ثانویه قشر آدرنال با سطح سرمی پایین ACTH و افزایش سطح پلاسمایی کورتیزول در پاسخ به تجویز ACTH مشخص می‌شود.

ریخت‌شناسی

نمای ظاهری غدد آدرنال برحسب دلایل مختلف نارسایی قشر آدرنال متفاوت است. آدرنال‌ها در جریان هیپوآدرنالسم ثانویه تبدیل به ساختمان‌های کوچک و مسطحی می‌شوند که معمولاً به دلیل باقی ماندن مقدار کمی از لیپید باقی مانده، هم‌چنان رنگ زرد خود را حفظ کرده‌اند. یک حاشیه نازک و یکنواخت از قشر زرد آتروفیه، مدولای مرکزی سالم را احاطه کرده است. از نظر بافت‌شناسی، آتروفی سلول‌های قشری همراه با از دست رفتن لیپیدسیتوپلاسم مخصوصاً در منطقه فاسیکولاتا و رتیکولاریس دیده می‌شود. آدرنالیت خودایمن اولیه خود را به صورت غدد چروکیده نامنظم نشان می‌دهد که ممکن است شناسایی آنها درون بافت چربی فوق کلیه به شدت دشوار باشد. از نظر بافت‌شناسی، قشر آدرنال فقط حاوی سلول‌های کورتیکال باقی‌مانده پراکنده درون شبکه روی هم خوابیده‌ای از بافت همبند می‌باشد. یک ارتشاح لنفاوی متغیر درون قشر آدرنال وجود دارد و ممکن است به درون مدولای مجاور نیز گسترش یابد (شکل ۴۰-۱۹). مدولا از جهات دیگر سالم است. در مورد بیماری‌های قارچی یا سل ساختمان آدرنال به دلیل واکنش التهابی گرانولومایی مشابه عفونت در سایر نقاط بدن، از بین می‌رود. در صورتی که هیپوآدرنالسم به دلیل کارسینوم متاستاتیک باشد، آدرنال‌ها بزرگ شده و ساختمان طبیعی آنها به دلیل ارتشاح نئوپلاسم از بین می‌رود.



شکل ۴۱-۱۹. کارسینوم آدرنال. تومور باعث کوچک شدن کلیه و فشار بر روی پل فوقانی آن شده است. این تومور به شدت خونریزی دهنده و نکروتیک می‌باشد.

آدرنال تشکیل شده‌اند. هسته‌ها کوچک هستند، ولی درجاتی از پلئومورفیسم حتی در ضایعات خوش خیم نیز ممکن است دیده شود (آتیپی درون‌ریز). سیتوپلاسم سلول‌های نئوپلاسمی از ائوزینوفیلی تا واکوئوله متغیر بوده و این امر به محتوای لیپیدشان بستگی دارد. فعالیت میتوزی معمولاً برجسته نیست.

کارسینوم‌های قشر آدرنال، نئوپلاسم‌های نادری هستند که ممکن است در هر سنی از جمله دوران کودکی دیده شوند. دو علت ارثی کارسینوم‌های قشر آدرنال عبارتند از سندرم لی - فرومنی (فصل ۵) و سندرم بکویت - وایدمن (فصل ۶). در بیشتر موارد، کارسینوم‌های قشر آدرنال ضایعات بزرگ و مهاجمی هستند که غده آدرنال طبیعی را ناپدید می‌کنند. در سطح برش، کارسینوم‌های قشر آدرنال ضایعاتی متغیر و با حدود نامشخص هستند و دارای مناطق خونریزی، نکروز و تغییر کیستی می‌باشند (شکل ۴۱-۱۹). از نظر میکروسکوپی، کارسینوم‌های قشر آدرنال ممکن است از سلول‌های با تمایز خوب (مشابه آنهایی که در آدنوم قشری دیده می‌شوند) یا سلول‌های بدشکل و پلئومورف (که تمایز آنها از کارسینوم تمایز نیافته متاستاتیک به آدرنال دشوار است) تشکیل شده باشند (شکل ۴۲-۱۹). سرطان‌های آدرنال تمایل زیادی به تهاجم به سیاهرگ آدرنال، وناکاو و لنفاتیک‌ها دارند. متاستاز به گره‌های لنفاوی منطقه‌ای و پری آنورتیک، همچنین انتشار هماتوژن به ریه‌ها و سایر احشاء، شایع است. متاستازهای استخوانی نامعمول هستند. متوسط زمان بقای بیمار حدود ۲ سال می‌باشد. لازم به ذکر است که کارسینوم‌های متاستاتیک به قشر آدرنال به طور قابل توجهی شایع‌تر از کارسینوم‌های اولیه قشر آدرنال هستند.

خلاصه

نارسایی قشر آدرنال (هیپوآدرنالیزم)

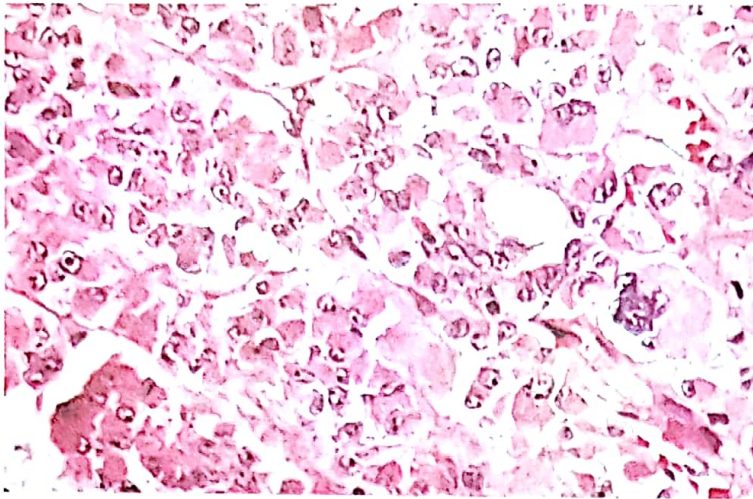
- نارسایی اولیه قشر آدرنال ممکن است حاد (سندرم واترهاوس - فریدریکسن) یا مزمن (بیماری آدیسون) باشد.
- نارسایی مزمن آدرنال در جوامع غربی اغلب ثانویه به آدرنالیت خود ایمن است که ممکن است به صورت یکی از دو شکل سندرم چند غده‌ای خودایمن رخ دهد: APS1 (ناشی از جهش در ژن AIRE) یا APS2.
- سل و عفونت‌های ناشی از پاتوژن‌های فرصت طلب همراه با ویروس نقص ایمنی انسانی و متاستاز تومورها به آدرنال، از دیگر علل مهم هیپوآدرنالیزم مزمن می‌باشند.
- بیماران به صورت نمادین با خستگی، ضعف و ناراحتی‌های گوارشی تظاهر می‌کنند. نارسایی اولیه قشر آدرنال همچنین با سطح بالای ACTH همراه با پیگمانتاسیون پوستی مشخص می‌شود.

نئوپلاسم‌های قشر آدرنال

از بحث پرکاری قشر آدرنال مشخص شد که نئوپلاسم‌های دارای عملکرد آدرنال ممکن است مسبب هر یک از اشکال هیپوآدرنالیزم باشند. آدنوم‌های دارای عملکرد معمولاً با هیپرآلدوسترونیزم و سندرم کوشینگ همراهند، ولی نئوپلاسم‌های مردانه‌ساز معمولاً کارسینوم هستند. البته تمام نئوپلاسم‌های قشر آدرنال، هورمون‌های استروئیدی آزاد نمی‌کنند. تشخیص اینکه یک نئوپلاسم، دارای عملکرد یا فاقد آن است، براساس ارزیابی بالینی و اندازه‌گیری هورمون یا متابولیت‌های آن در آزمایشگاه صورت می‌گیرد.

ریخت‌شناسی

آدنوم‌های کورتکس آدرنال در مباحث قبلی درباره سندرم کوشینگ و هیپرآلدوسترونیزم توضیح داده شده‌اند. اکثر آدنوم‌های قشری باعث پرکاری نمی‌شوند و معمولاً به عنوان یک یافته تصادفی در زمان اتوپسی یا در جریان تصویربرداری شکم به دلایل دیگر شناسایی می‌شوند. در واقع، نام فکاهی "adrenal incidentaloma" جهت توصیف این تومورهای تصادفی وارد ادبیات پزشکی شده است. آدنوم‌ها در سطح برش معمولاً زرد تا زرد - قهوه‌ای بوده و علت آن حضور لیپید درون سلول‌های نئوپلاستیک می‌باشد (شکل ۳۷-۱۹). به عنوان یک قانون، این تومورها کوچک بوده و قطرشان بین ۱ تا ۲ سانتی‌متر است. از نظر میکروسکوپی، آدنوم‌ها از سلول‌هایی مشابه قشر طبیعی



شکل ۴۲-۱۹. کارسینوم آدرنال همراه با آناپلازی قابل توجه.

مدولای آدرنال

می‌دهند که در این نقاط آنها را معمولاً پاراگانگلیوم می‌نامند و نه فتوکروموسیتوم.

۱۰٪ فتوکروموسیتوم‌های آدرنال دو طرفه هستند. این وضعیت در بیماران مبتلا به سندرم‌های خانوادگی به ۵۰٪ نیز می‌رسد.

۱۰٪ فتوکروموسیتوم‌های آدرنال بدخیم هستند. البته هیپرتانسیون همراه با آنها یک عارضه جدی و بالقوه کشنده حتی در تومورهای "خوش‌خیم" می‌باشد. بدخیمی واضح و آشکار تا حدی در تومورهای خارج آدرنال شایع‌تر است.

یک قانون ۱۰٪ «قدیمی» که امروزه تغییر کرده است، مربوط به موارد خانوادگی می‌باشد. مشخص شده است که تا ۲۵٪ افراد مبتلا به فتوکروموسیتوم و پاراگانگلیوم، دچار جهش رده زیاده‌ای در یکی از حداقل شش ژن شناخته شده هستند. این ژن‌ها عبارتند از RET که باعث سندرم‌های MEN نوع ۲ می‌شود (بعداً توضیح داده می‌شود)؛ NF1 که باعث نوروبیروماتوز نوع ۱ می‌شود (فصل ۲۱)؛ VHL که باعث بیماری ون - هیل - لیندو می‌شود (فصل‌های ۱۳ و ۲۲)؛ و سه ژن دیگر که زیرواحدهای مجموعه سوکسینات دهیدروژناز را کد می‌کنند (SDHB، SDHC و SDHD) و در فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندریایی دخیل‌اند.

ریخت‌شناسی

فتوکروموسیتوم‌ها از ضایعات کوچک، با حدود مشخص و محدود به آدرنال تا توده‌های بزرگ خونریزی دهنده که چند کیلوگرم وزن دارند، متغیرند. در سطح برش،

مدولای آدرنال از نظر جنین‌شناسی، عملکردی و ساختمانی از قشر آدرنال متفاوت است. مدولا از سلول‌های مشتق از ستیغ عصبی (سلول‌های کرومافین) و سلول‌های حمایت‌کننده آنها (سلول‌های حامی^(۱)) تشکیل شده است. سلول‌های کرومافین که به دلیل رنگ قهوه‌ای - سیاه بعد از تماس با دی‌کرومات پتاسیم به این نام نامیده می‌شوند، در پاسخ به سیگنال‌های رشته‌های عصبی پیش عقده‌ای دستگاه عصبی سمپاتیک، کاته کولامین‌ها را تولید و ترشح می‌کنند. تجمعات مشابه سلولی در سرتا سر بدن در دستگاه پاراگانگلیونی خارج آدرنال پراکنده شده‌اند. مهم‌ترین بیماری‌های مدولای آدرنال نئوپلاسم‌ها هستند که شامل نئوپلاسم‌های نورونی (نوروبلاستوم و تومورهای سلول گانگلیونی بالغ‌تر) و نئوپلاسم‌های متشکل از سلول‌های کرومافین (فتوکروموسیتوم) می‌باشند.

تومورهای مدولای آدرنال

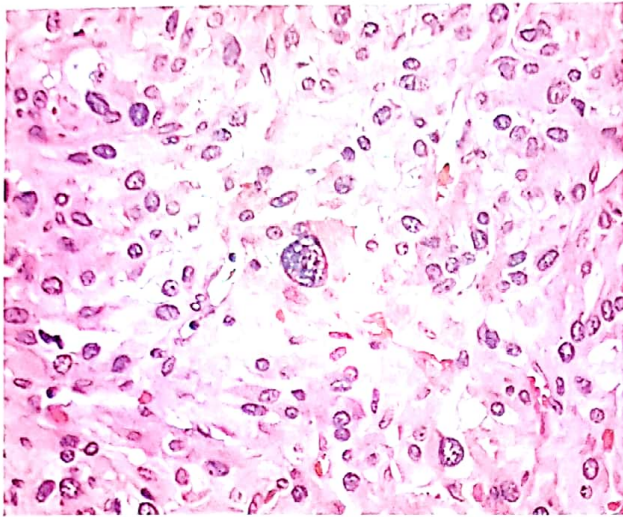
فتوکروموسیتوم

فتوکروموسیتوم‌ها نئوپلاسم‌هایی متشکل از سلول‌های کرومافین هستند که مانند همتایان غیرنئوپلاسمی خود، کاته کولامین‌ها و در بعضی موارد سایر هورمون‌های پپتیدی را تولید و ترشح می‌کنند. این تومورها اهمیت خاصی دارند زیرا با وجود ناشایع بودن (همانند آدنوم‌های مترشحه آلدوسترون) باعث ایجاد هیپرتانسیونی می‌گردند که از طریق جراحی قابل اصلاح است. فتوکروموسیتوما را معمولاً با «قانون ۱۰ها» توصیف می‌کنند:

● ۱۰٪ فتوکروموسیتوم‌ها خارج آدرنالی هستند و معمولاً در مناطقی از قبیل عضو زوکرکندل^(۲) و جسم کاروتید روی

1- Sustentacular

2- Zuckerkandl



شکل ۴۴-۱۹. تصویر میکروسکوپی فئوکروموسیتوم که در آن آشیانه‌های مشخص سلولی ('Zellballen') با سیتوپلاسم فراوان دیده می‌شوند. گرانول‌های حاوی کاتکولامین‌ها در این تصویر دیده نمی‌شوند. یافتن اشکال سلولی عجیب حتی در فئوکروموسیتومی که از نظر زیست‌شناختی خوش خیم است، بعید نیست و نباید تنها با تکیه بر این معیار تشخیص بدخیمی گذاشته شود.

در فئوکروموسیتوم منحصرأ براساس حضور متاستاز می‌باشد، که ممکن است به صورت درگیری غدد لنفاوی و نقاط دور دست از جمله کبد، ریه و استخوان باشد.

ویژگی‌های بالینی

تظاهر بالینی غالب فئوکروموسیتوم، هیپرتانسیون است. اپیزود هیپرتانسیو، با افزایش ناگهانی و سریع فشار خون همراه با تکی‌کاردی، تپش قلب، سردرد، تعریق، لرزش و احساس ترس مشخص می‌شود. این اپیزودها ممکن است با درد شکم یا قفسه سینه، تهوع و استفراغ همراه باشند. در کار بالینی اپیزودهای مجزا و ناگهانی هیپرتانسیون در کمتر از نیمی از مبتلایان به فئوکروموسیتوم دیده می‌شود. در حدود دو سوم بیماران هیپرتانسیو به شکل افزایش مزمن و مداوم فشارخون مشخص می‌شود. البته اغلب یک جزء هیپرتانسیو متغیر نیز وجود دارد. هیپرتانسیو چه مداوم و چه اپیزودیک با افزایش خطر ایسکمی میوکارد، نارسایی قلبی، آسیب کلیوی و سکتة مغزی (حوادث عروق مغزی) همراه است. مرگ ناگهانی قلبی ممکن است اتفاق بیفتد که احتمالاً ثانویه به تحریک‌پذیری میوکارد و آریتمی‌های بطنی ناشی از کاتکولامین‌ها می‌باشد. در بعضی موارد، فئوکروموسیتوم سایر هورمون‌ها از قبیل ACTH و



شکل ۴۳-۱۹. فئوکروموسیتوم. تومور توسط قشر نازک شده احاطه شده و دارای مناطقی از خونریزی است. بقیه آدرنال که شبیه علامت ویرگول شده است در زیر آن دیده می‌شود.

فئوکروموسیتوم‌های کوچک‌تر ضایعات زرد - خرمایی رنگ و با حدود مشخص هستند که بافت آدرنال مجاور را تحت فشار قرار داده‌اند (شکل ۴۳-۱۹). ضایعات بزرگ‌تر اغلب خونریزی دهنده، نکروتیک و کیستیک بوده و به صورت نمادین غده آدرنال را از بین می‌برند. همان‌طور که گفته شد مجاورت محلول دی‌کرومات پتاسیم با بافت تازه، تومور را به رنگ قهوه‌ای تیره در می‌آورد.

از نظر میکروسکوپی فئوکروموسیتوم از سلول‌های کرومافین چند وجهی تا دوکی و سلول‌های حمایت‌کننده آنها تشکیل شده‌اند که توسط شبکه غنی عروقی به دستجات کوچکی (zellballen) تقسیم می‌شوند (شکل ۴۴-۱۹). سیتوپلاسم سلول‌های نئوپلاستیک اغلب نمای دانه‌دار ظریفی داشته که با کمک رنگ‌آمیزی نقره بهتر مشخص می‌گردند. علت این امر حضور گرانول‌های حاوی کاتکولامین می‌باشد. در زیر میکروسکوپ الکترونی تعداد متغیری از گرانول‌های محدود به غشاء و متراکم الکترونی که حاوی کاتکولامین‌ها و گاهی سایر پپتیدها هستند، دیده می‌شود. هسته‌های سلول‌های نئوپلاستیک اغلب بسیار پلئومورفیک می‌باشند. در ضایعات خوش خیم ممکن است تهاجم کپسولی و عروقی دیده شود و حضور اشکال میتوزی به تنهایی مطرح‌کننده بدخیمی نیست. بنابراین، تشخیص قطعی بدخیمی

نوروبلاستوم و سایر نئوپلاسم‌های نوروئی

نوروبلاستوم شایع‌ترین تومور توپر خارج جمجمه‌ای دوران کودکی است. این نئوپلاسم‌ها معمولاً در طی ۵ سال اولیه زندگی و حتی در دوران شیر خوارگی روی می‌دهند. نوروبلاستوم‌ها ممکن است هر جایی در دستگاه عصبی سمپاتیک و گاه داخل مغز دیده شوند ولی آنها در شکم بیشترین شیوع را دارند. بیشتر موارد یا در مدولای آدرنال و یا در گانگلیون‌های سمپاتیک خلف صفاقی رخ می‌دهند. بیشتر نوروبلاستوم‌ها تک‌گیر هستند. البته انواع خانوادگی آن نیز دیده می‌شود. این تومورها در فصل ۶ همراه با سایر نئوپلاسم‌های اطفال بحث شده‌اند.

سوماتواستاتین را ترشح می‌کند و بنابراین ممکن است همراه با تظاهرات بالینی مرتبط با ترشح این هورمون‌ها یا سایر هورمون‌های پپتیدی باشد. تشخیص آزمایشگاهی فئوکروموسیتوم براساس اثبات افزایش دفع ادراری کاته‌کولامین‌های آزاد و متابولیت‌های آنها از قبیل وانیلیل مندلیک اسید و متانفرین‌ها است. فئوکروموسیتوم‌های خوش‌خیم مجزا با برداشت جراحی درمان می‌شوند. ضایعات چند کانونی ممکن است نیازمند درمان طبی طولانی مدت برای هیپرتانسیون باشند.

سندرم‌های نئوپلازی درون ریز متعدد

MEN1 در جایگاه 11q13 قرار دارد و یک ژن سرکوب‌کننده تومور است، بنابراین غیرفعال شدن هر دو آلل ژن مبنای ایجاد تومور می‌باشد. اعضای شایع مبتلا عبارتند از: پاراتیروئید، پانکراس و هیپوفیز (سه P).

پاراتیروئید: هیپرتیروئیدی اولیه شایع‌ترین تظاهر **MEN-1** است (۸۰ تا ۹۵ درصد بیماران) و تظاهر اولیه بیماری در اکثر بیماران می‌باشد که تقریباً در تمام بیماران تا سن ۴۰ تا ۵۰ سالگی ظاهر می‌شود. اختلالات پاراتیروئید شامل هیپرپلازی و آدنوم‌ها هستند.

پانکراس: تومورهای درون ریز پانکراس علت اصلی مرگ و میر در **MEN-1** می‌باشند. این تومورها معمولاً مهاجم بوده و با بیماری متاستاتیک تظاهر می‌کنند. یافتن «میکروآدنوم‌ها»ی متعدد پراکنده در سراسر پانکراس همراه با یک یا دو ضایعه برجسته چندان ناشایع نیست. تومورهای درون ریز پانکراس معمولاً دارای عملکرد هستند (یعنی هورمون ترشح می‌کنند). سندرم زولینگر - الیسون همراه با گاسترینوما و هیپوگلیسمی مرتبط با انسولینوما، از تظاهرات شایع درون ریز محسوب می‌شوند. لازم به ذکر است که گاسترینومای ایجاد شده در زمینه سندرم **MEN-1** در دئودنوم بسیار شایع‌تر از پانکراس است.

هیپوفیز: معمول‌ترین تومور هیپوفیز در مبتلایان به **MEN-1**، ماکروآدنوم مترشح‌ه پرولاکتین می‌باشد. بعضی بیماران به دلیل تومورهای مترشح‌ه سوماتوتروپین دچار آکرومگالی می‌شوند.

سندرم‌های **MEN** گروهی از بیماری‌های ارثی هستند که باعث ضایعات تکثیری (هیپرپلازی، آدنوم و کارسینوم) در اعضای متعدد درون ریز می‌شوند. همانند سایر اختلالات سرطانی ارثی (فصل ۵) تومورهای درون ریز در سندرم **MEN** تابلوی خاصی دارند که با همتایان تک‌گیر خود متفاوت هستند:

- این تومورها در سنین پایین‌تری در مقایسه با سرطان‌های تک‌گیر دیده می‌شوند.
- آنها در اعضای اندوکرین متعددی چه به صورت همزمان چه به صورت غیر همزمان رخ می‌دهند.
- حتی در یک عضو نیز تومورها اغلب چند کانونی هستند.
- تومورها معمولاً با مرحله‌ای بدون علامت از هیپرپلازی درون ریز در سلول‌های منشأ تومور همراهند. (به عنوان مثال، مبتلایان به سندرم **MEN-2** تقریباً همگی هیپرپلازی سلول C را در پارانشیم مجاور کارسینوم مدولاری تیروئید نشان می‌دهند).
- این تومورها معمولاً مهاجم‌تر بوده و تعداد بیشتری از آنها در مقایسه با تومورهای درون ریز مشابه تک‌گیر عود می‌کنند.

مشخص شدن مبنای ژنتیکی سندرم‌های **MEN** و به کارگیری این دانش در تصمیم‌گیری درمانی یکی از داستان‌های موفقیت‌آمیز تحقیقات می‌باشند. خصوصیات برجسته سندرم‌های **MEN** در زیر بحث می‌شوند.

نئوپلازی درون ریز متعدد نوع ۱

MEN نوع ۱ به صورت اتوزومی غالب به ارث می‌رسد. ژن

نئوپلازی درون ریز متعدد نوع ۲

- پاراتیروئید: تقریباً ۱۰ تا ۲۰ درصد بیماران دچار هیپرپلازی غده پاراتیروئید و تظاهرات هیپرپاراتیروئیدی اولیه می گردند.

نئوپلازی متعدد درون ریز نوع ۲B

بیماران مبتلا به MEN-2B یک جهش مشخص ژن RET در رده زایا دارند که سبب تغییر یک اسید آمینه منفرد می شود. اعضای که به صورت معمول مبتلا می شوند عبارتند از تیروئید و مدولای آدرنال. طیف بیماری های تیروئید و مدولای آدرنال مشابه MEN-2A است. البته با تفاوت های زیر:

- بیماران مبتلا به MEN-2B دچار هیپرپاراتیروئیدی اولیه نمی شوند.

- تظاهرات غیر اندوکرین در بیماران مبتلا به MEN-2B مشاهده می شود که عبارتند از: گانگلیونورومای مخاطات (مجرای گوارشی، لبها، زبان) و ظاهر مارفانوئید، که در آن استخوان های دراز اسکلت محوری نمایی شبیه به سندرم مارفان ایجاد می کنند (فصل ۶).

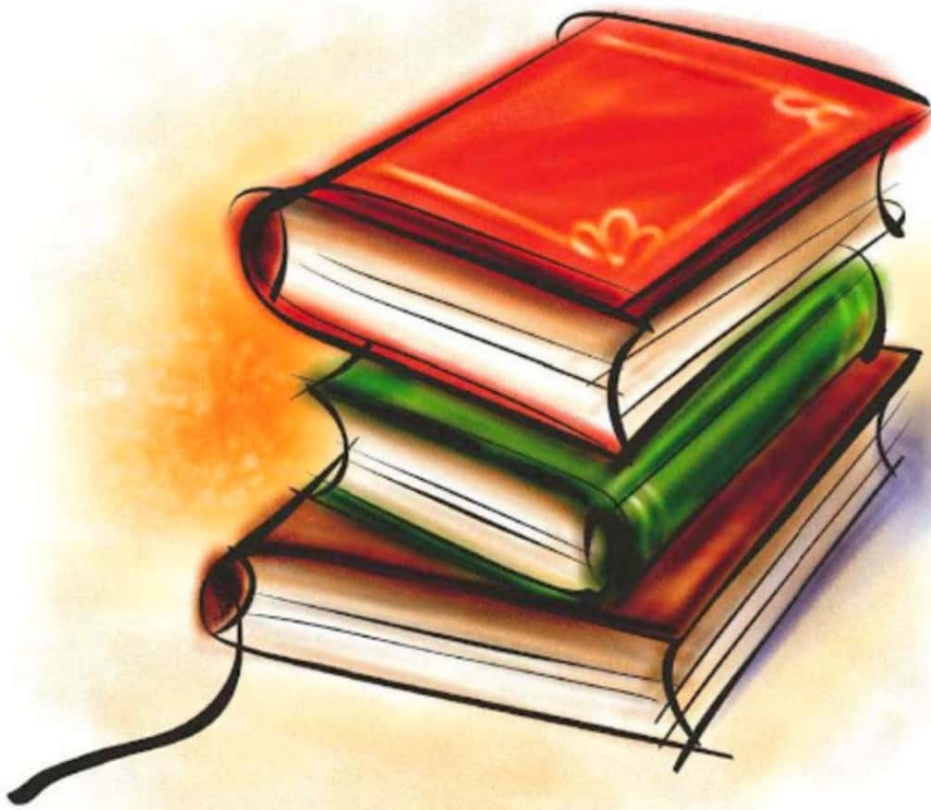
قبل از پیشرفت آزمون های ژنتیکی، اعضای خانواده مبتلایان به سندرم MEN-2 با آزمون های بیوشیمیایی سالانه که اغلب فاقد حساسیت لازم بودند، غربالگری می شدند. امروزه، با استفاده از آزمون های ژنتیکی متداول می توان حاملین جهش RET را زودتر و دقیق تر در خانواده های مبتلا به MEN-2 شناسایی کرد. به همه افراد دارای جهش رده زایای RET توصیه می شود که تحت تیروئیدکتومی پروفیلاکتیک قرار بگیرند، تا از پیشرفت حتمی کارسینوم های مدولری پیشگیری کنند.

MEN نوع ۲ در واقع دو گروه مجزا از اختلالاتی است که به دلیل وقوع جهش های فعال کننده (کسب عملکرد) پروتوانکوژن RET روی ناحیه کروموزومی 10q11.2 به صورت واحد در نظر گرفته می شوند. یک رابطه ژنوتیپی - فنوتیپی قوی در سندرم MEN-2 وجود دارد و تفاوت در اشکال جهش مسئول تابلوهای متفاوت این دو زیرگروه می باشد. نحوه توارث MEN-2 به صورت اتوزومی غالب است.

نئوپلازی متعدد درون ریز نوع ۲A

- اعضای که معمولاً در MEN نوع ۲A مبتلا می شوند عبارتند از: تیروئید: کارسینوم مدولری تیروئید در تقریباً تمامی موارد درمان نشده ایجاد می شود و تومورها معمولاً در دو دهه اول زندگی روی می دهند. این تومورها معمولاً چندکانونی بوده و کانون هایی از هیپرپلازی سلول C در تیروئید مجاور یافت می شود. کانسر مدولاری خانوادگی تیروئید واریانی از MEN-2A است که با کانسرهای مدولاری تیروئید بدون حضور سایر تظاهرات مشخصه MEN-2 نامبرده در اینجا بروز می کند. کارسینوم مدولاری خانوادگی در مقایسه با MEN-2 در سن بالاتری ایجاد می شود و سیر آرامتری دارد.
- مدولای آدرنال: ۵۰٪ بیماران فئوکروموسیتوم آدرنال دارند. خوشبختانه کمتر از ۱۰٪ آنها بدخیم هستند.

بزرگ ترین ربات منابع پزشکی



t.me/medical_jozveh_bot



برای دانلود کتاب های بیشتر به آدرس بالا مراجعه کنید

استخوان‌ها، مفاصل و

تومورهای بافت نرم

مطالب فصل

استخوان‌ها

بیماری‌های مادرزادی استخوان و

غضروف

استئوزنز ایمپرفکتا

آکندروپلازی و کوتولگی تاناتوفوریک

استئوپتروز

بیماری‌های اکتسابی استخوان

استئوپوروز

بیماری پاژه (استئیت تغییر شکل

دهنده)

راشیتیس و استئومالاسی

هیپرپاراتیروئیدی

شکستگی‌ها

استئونکروز (نکروز آواسکولار)

استئومیلیت

استئومیلیت چرکی

استئومیلیت سلی

تومورهای استخوان

تومورهای استخوان‌ساز

تومورهای غضروف‌ساز

تومورهای فیبرو و فیبرو - استخوانی

سایر تومورهای استخوانی

مفاصل

آرتریت

استئوآرتریت

آرتریت روماتوئید

آرتریت روماتوئید جوانان

اسپوندیلوآرتروپاتی‌های سرونکاتیو

نقرس

نقرس کاذب

آرتریت عفونی

تومورها و ضایعات شبه‌توموری

مفاصل

گانگلیون و کیست‌های سینوویال

تومور سلول غول‌آسای تنوسینوئال

بافت نرم

تومورهای بافت چربی

لیپوم

لیپوسارکوم

تومورها و ضایعات شبه‌توموری

بافت فیبرو

تکثیرهای واکنشی

فیبروماتوزها

فیبروسارکوم

تومورهای فیبروهیستئوسیتی

هیستئوسیتوم فیبروی خوش‌خیم

(درماتوفیبروم)

سارکوم فیبروبلاستی پلئومورف/

سارکوم تمایز نیافته پلئومورف

تومورهای عضلات اسکلتی

رابدومیوسارکوم

تومورهای عضلات صاف

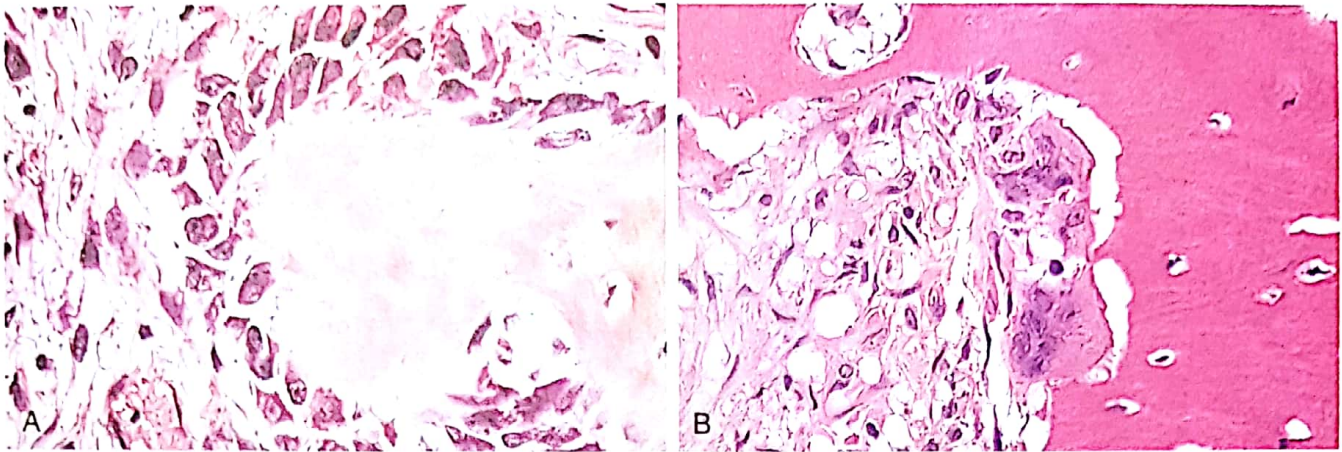
لیومیوم

لیومیوسارکوم

سارکوم سینوئال

مزانشیمی را نیز به عهده دارد. واژه بیماری‌های استخوان‌ها و مفاصل شامل تعداد زیادی از حالاتی است که از تومورهای خوش‌خیم موضعی استخوان و بافت نرم مثل استئوکندروم و لیپوم تا اختلالات عمومی از قبیل استئوپوروز و استئوزنزیس ایمپرفکتا متغیر می‌باشد. در این فصل، ابتدا تعدادی از بیماری‌های شایع‌تر استخوان‌ها و مفاصل مورد بحث قرار

دستگاه عضلانی اسکلتی و ارتباطات یکپارچه عصبی، بدن انسان را قادر به حرکت می‌سازند. اسکلت بدن علاوه بر اینکه نقطه اتکا و اهرمی است که امکان حرکت به واسطه انقباض عضلات را فراهم می‌آورد، جهت هموستاز مواد معدنی (مخصوصاً کلسیم) حیاتی بوده و نیز محافظت از احشا و فراهم آوردن محیطی جهت تکامل سلول‌های ریشه‌ای خون‌ساز و



شکل ۱-۲. سلول‌های استخوان. (A) استئوبلاست‌های فعال، پروتئین‌های بستر استخوان را می‌سازند. سلول‌های دوکی مجاور، سلول‌های پیش‌ساز استخوان هستند. (B) دو استئوکلاست در حال جذب استخوان می‌باشند. هسته‌های آبی کوچک‌تری که توسط هاله‌ای روشن در استخوان تیغه‌ای صورتی و متراکم احاطه شده‌اند، استئوسیت‌هایی هستند که در لاکونا‌های خود قرار گرفته‌اند.

فعالیت نسبی استئوبلاست‌ها که استخوان را رسوب می‌دهند و استئوکلاست‌ها که استخوان را بازجذب می‌کنند بستگی دارد (شکل ۱-۲, A, B). همان طور که می‌توان تصور کرد، فعالیت استئوبلاستی و استئوکلاستی در حالت طبیعی توسط تعامل‌های موضعی بین این دو نوع سلول و نیز عوامل در گردش که فعالیت آنها را تحت تأثیر قرار می‌دهند، نظیر ویتامین D و هورمون پاراتیروئید، به شدت تنظیم و هماهنگ می‌شود.

در میان عوامل موضعی که شکل‌گیری مجدد استخوان را تنظیم می‌کنند، مهم‌ترین آنها عبارتند از RANK (فعال‌کننده گیرنده برای عامل هسته‌ای - κB)، لیگاند RANK (RANKL) و استئوپروتئین (OPG) (شکل ۲-۲۰). RANK عضوی از خانواده گیرنده عامل نکروز تومور (TNF) است که روی غشاء سلولی پره‌استئوکلاست‌ها و استئوکلاست‌های بالغ بیان می‌شود. لیگاند آن یعنی RANKL بر روی استئوبلاست‌ها و سلول‌های استرومای مغز استخوان بیان می‌گردد. تحریک RANK توسط RANKL سبب فعال شدن عامل رونویسی NF- κB می‌شود. این عامل باعث بیان ژن‌هایی می‌گردد که تشکیل استئوکلاست‌ها، اتصال آنها به یکدیگر و تمایز، عملکرد و بقای آنها را تحریک می‌کنند. عواملی که فعالیت استئوکلاستی را تحریک می‌کنند باعث افزایش تولید RANKL می‌شوند. عملکرد RANKL توسط عضو دیگری از خانواده گیرنده TNF یعنی OPG مهار می‌شود. OPG یک گیرنده «تله‌ای»^(۱) است که به وسیله برخی بافت‌ها نظیر استخوان، مغز استخوان خونساز و سلول‌های ایمنی تولید

می‌گیرد و در ادامه به توضیح تومورهای بافت‌های نرم مختلف بدن می‌پردازیم. بیماری‌های مربوط به عضلات و اعصاب محیطی در فصل ۲۱ بحث می‌شوند.

استخوان‌ها

سیستم اسکلتی از ۲۰۶ استخوان با اندازه‌ها و اشکال گوناگون تشکیل شده است که به وسیله مفاصل مختلف بهم متصل شده‌اند و دامنه حرکتی وسیعی فراهم کرده، سبب پایداری ساختار بدن می‌شوند. استخوان‌ها از یک نوع بافت همبند معدنی شده منحصر به فرد تشکیل شده‌اند که با یک ترکیب مشخص از بستر آلی (۳۵٪) و عناصر غیرآلی (۶۵٪) این فرآیند معدنی شدن انجام می‌گیرد. جزء معدنی غیرآلی عمدتاً شامل کلسیم هیدروکسی آپاتیت $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ می‌باشد. این ماده معدنی به استخوان استحکام و سختی می‌بخشد و به عنوان منبع ذخیره ۹۹٪ کلسیم بدن، ۸۵٪ فسفر بدن و ۶۵٪ سدیم و منیزیم بدن عمل می‌کند. جزء آلی شامل سلول‌های استخوان و استئوئید پروتئینی می‌باشد. سلول‌های استخوان‌ساز عبارتند از استئوبلاست‌ها و استئوسیت‌ها، در حالی که رده هضم‌کننده استخوان شامل سلول‌های پیش‌ساز استئوکلاست و استئوکلاست‌های بالغ دارای عملکرد می‌باشند (شکل ۱-۲۰).

در آغاز به نظر می‌رسد که استخوان یک بافت خنثی و پایدار است ولی در حقیقت بسیار پویا بوده و مرتباً تخریب و بازسازی می‌شود که به این فرآیند شکل‌گیری مجدد می‌گویند. اثر خالص این شکل‌گیری مجدد ممکن است حفظ استخوان، از دست رفتن استخوان یا رسوب استخوان باشد. این تعادل به

1- decoy

عوامل رشد) هومئوستاز بافت استخوان و توده استخوانی را تحت تأثیر قرار دهند. بیماری‌های اولیه و ثانویه استخوان متنوع و فراوانند و در این فصل براساس نقایص بیولوژیک یا فرآیند آسیب‌شناختی آنها طبقه‌بندی می‌شوند.

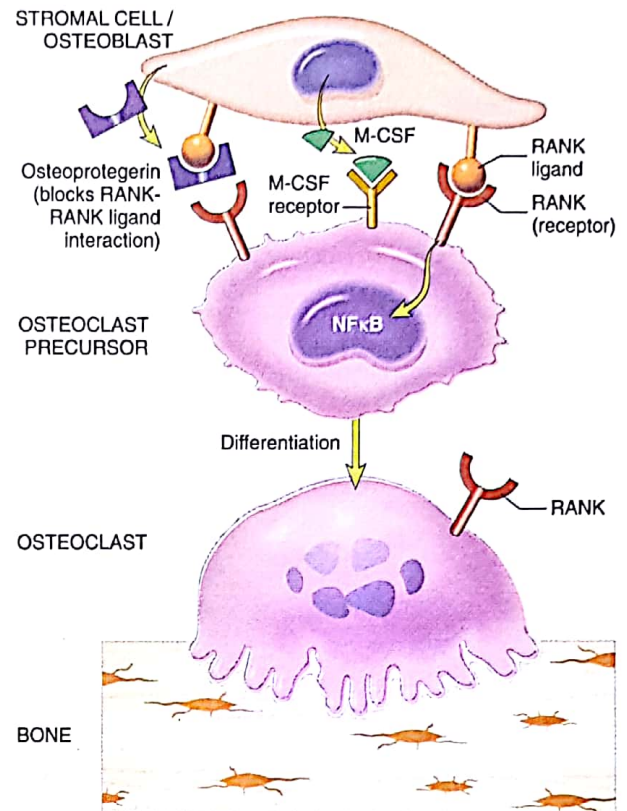
بیماری‌های مادرزادی استخوان و غضروف

اختلالات مادرزادی اسکلت انواع مختلفی دارند و بسته به نقص حاصل، در سنین متفاوتی تظاهر می‌کنند. شدیدترین آنها باعث ایجاد ناهنجاری‌های تکاملی می‌گردند که از مراحل اولیه اسکلتوژنز آشکار می‌شوند.

● ناهنجاری‌های تکاملی که ناشی از مشکلات موضعی در مهاجرت سلول‌های مزانشیمی و ایجاد تراکم می‌باشند دیس‌استوز نامیده می‌شوند. اینها ممکن است یک استخوان یا گروهی از استخوان‌ها را درگیر کرده و در اثر جهش در ژن‌های خاص هومئوباکس ایجاد شوند. برخی از اختلالات شایع‌تر عبارتند از آپلازی (مثل فقدان مادرزادی یک انگشت یا دنده)، تشکیل استخوان اضافی (مثل انگشتان یا دنده اضافی) و اتصال غیرطبیعی استخوان‌ها (مثل بسته‌شدن زودرس درزهای مجسمه یا اتصال مادرزادی دنده‌ها). این مالفورماسیون‌ها می‌توانند به صورت ضایعات تک‌گیر و مجزا بوده یا جزئی از یک سندرم پیچیده‌تر باشند.

● جهش‌هایی که منجر به اختلال در شکل‌گیری و رشد استخوان یا غضروف و یا حفظ اجزاء طبیعی ماتریکس آنها می‌شوند، اثرات گسترده‌تری خواهند داشت. این اختلالات دیس‌پلازی نامیده می‌شوند (به طور اختصاصی‌تر، استئودیس‌پلازی و کندرودیس‌پلازی). در اینجا دیس‌پلازی به رشد غیرطبیعی اشاره دارد و برخلاف سایر بافت‌ها بیان‌کننده ضایعات پیش‌سرطانی نمی‌باشد (فصل ۵). تعداد این اختلالات به بیش از ۳۵۰ مورد می‌رسد ولی در اینجا فقط مثال‌های منتخب مورد بحث قرار می‌گیرد.

● سایر اختلالات متابولیک ارثی که اغلب به عنوان بیماری اولیه سیستم اسکلتی در نظر گرفته نمی‌شوند (مثل موکوپلی‌ساکاریدوزها از قبیل سندرم هورلر) نیز ماتریکس استخوان‌ها را مبتلا می‌کنند. این بیماری‌ها به همراه سایر اختلالات ژنتیکی به صورت مختصر در فصل ۶ بحث شده‌اند.



شکل ۲۰-۲. سازوکارهای پاراکرین تنظیم‌کننده تولید و عملکرد استئوکلاست‌ها. استئوکلاست‌ها از همان سلول‌های ریشه‌ای که ماکروفاژها را می‌سازند، منشأ می‌گیرند. گیرنده‌های RANK (فعال‌کننده گیرنده عامل هسته‌ای κB) بر روی پیش‌سازهای استئوکلاست‌ها به لیگاند (RANKL) که توسط استئوبلاست‌ها و سلول‌های استرومای مغز استخوان بروز می‌یابد، متصل می‌شوند. تعامل RANK و RANKL به همراه عامل محرک کلونی ماکروفاژ (M-CSF) باعث تمایز استئوکلاست‌های دارای عملکرد می‌شود. سلول‌های استرومایی همچنین استئوپروتئگترین (OPG) تولید می‌کنند که به عنوان گیرنده‌ای که RANKL را به دام می‌اندازد، عمل کرده و مانع اتصال آن به گیرنده RANK موجود بر روی پیش‌سازهای استئوکلاستی می‌گردد. در نتیجه OPG با مهار تمایز استئوکلاست‌ها مانع جذب استخوان می‌گردد.

می‌شود و به صورت رقابتی به RANKL متصل شده، مانع از برهمکنش RANK با RANKL می‌گردد. تولید OPG توسط پیام‌هایی مشابه پیام‌های تحریک‌کننده RANKL، تنظیم می‌شود. بنابراین این مولکول‌ها باعث می‌شوند که استئوبلاست‌ها و سلول‌های استرومایی بتوانند تکامل و فعالیت استئوکلاست‌ها را کنترل کنند و نیز مکانیسمی را فراهم می‌آورند تا انواع مختلف واسطه‌های بیولوژیک (هورمون‌ها، سیتوکاین‌ها،

استئوزنر ایمر فکتا

استئوزنر ایمر فکتا^(۱) (OI) که "بیماری استخوان های شکننده" نیز نامیده می شود، در واقع گروهی از اختلالات ارثی است که با ستر ناقص کلاژن نوع I مشخص می شود. کلاژن نوع I جزء اصلی بستر خارج سلولی سایر قسمت های بدن نیز می باشد و به همین دلیل این بیماری تظاهرات خارج اسکلتی متعددی (به عنوان مثال درگیری پوست، مفاصل، دندان ها و چشم ها) دارد. جهش های زمینه ساز OI مشخصاً توالی های کدکننده زنجیره های α_1 و α_2 کلاژن نوع I را درگیر می کنند. از آنجا که تولید کلاژن و ترشح آن به خارج سلول نیازمند تولید مارپیچ سه تایی کامل و دست نخورده می باشد، هرگونه نقص اولیه در زنجیره کلاژن باعث گسیختگی کل ساختمان شده و منجر به تجزیه زودرس آن می گردد (نمونه ای از جهش منفی غالب، فصل ۶ را ببینید). در نتیجه اغلب نقایص به صورت اختلالات اتوزوم غالب بوده و با مالفورمسیون های شدید همراه هستند. البته طیف وسیعی از درجات مختلف شدت بیماری وجود دارد و جهش هایی که منجر به کاهش تولید کلاژن شده ولی کلاژن تولیدی کیفیت طبیعی دارد، تظاهرات خفیف تری خواهند داشت.

ناهنجاری اساسی تمام اشکال OI، کمبود شدید استخوانی بوده که منجر به شکنندگی بسیار زیاد اسکلت می گردد. این بیماری چهار شکل اصلی دارد. واریان نوع II بیماری به دلیل شکستگی های متعددی که قبل از تولد اتفاق می افتد، منجر به مرگ داخل رحم یا بلافاصله بعد از تولد می گردد، ولی بیماران مبتلا به OI نوع I طول عمر طبیعی دارند و فقط در دوران کودکی، تمایل به شکستگی در آنها، افزایش متوسطی یافته (و بعد از بلوغ کاهش می یابد). یافته کلاسیک اسکلرای آبی در OI نوع I به کاهش محتوای کلاژن اسکلرا نسبت داده می شود. این امر منجر به شفافیت نسبی اسکلرا شده که امکان دیدن مشیمیه زیرین آن را فراهم می کند. از دست دادن شنوایی به دلیل نقایص انتقالی استخوان های گوش میانی و داخلی بوده و دندان های کوچک بدشکل به دلیل کمبود دنتین می باشد.

آکندروپلازی و کوتولگی تاناتوفوریک

آکندروپلازی^(۲) شایع ترین شکل کوتولگی می باشد. این اختلال در اثر جهش نقطه ای فعال کننده در گیرنده عامل رشد فیبروبلاستی نوع ۳ (FGFR3) رخ می دهد که یک گیرنده تیروزین کینازی است و پیام های داخل سلولی را منتقل می کند.

پیام های منتقل شده توسط FGFR3 تکثیر و عملکرد کندروسیت های صفحه رشد را مهار می کنند. در نتیجه، رشد طبیعی صفحه ای فیزی سرکوب شده و طول استخوان های بلند به شدت کوتاه می ماند. این اختلال ممکن است به شکل اتوزوم غالب به ارث برسد. گرچه بسیاری از موارد ناشی از جهش های جدید خودبخودی هستند.

آکندروپلازی تمام استخوان هایی را که از طریق داخل غضروفی، استخوانی می شوند مبتلا می کند. بارزترین تغییرات عبارتند از قامت کوتاه، کوتاه شدگی نامتناسب قسمت پروگزیمال اندام ها، کمائی شدن ساق ها و برجستگی فرونتال همراه با هیپوپلازی قسمت میانی صورت. غضروف صفحات رشد هیپوپلاستیک و سازمان نیافته است.

کوتولگی تاناتوفوریک یک نوع کوتولگی کشنده بوده که در ۱ مورد از هر ۲۰,۰۰۰ تولد زنده رخ می دهد (تاناتوفوریک^(۳) به معنی «عاشق مرگ» است). این بیماری به دلیل جهش missense یا جهش نقطه ای معمولاً در قسمت خارج سلولی FGFR3 رخ می دهد. هتروزیگوت های مبتلا اندام های بسیار کوتاه، پیشانی برجسته و قفسه سینه بی نهایت کوچک داشته که منجر به نارسایی تنفسی کشنده در دوره پری ناتال می گردد.

استئوپتروز

استئوپتروز^(۴) گروهی از اختلالات ژنتیکی نادر هستند که با کاهش جذب استخوان توسط استئوکلاست ها مشخص می گردند. استئوپتروز [(که به معنای «استخوان سنگی» می باشد)] به نظر نامی مناسب است زیرا استخوان های مبتلا متراکم، توپر و شبیه سنگ هستند. به صورت متناقض، از آنجا که بازسازی استخوان کاهش یافته است، بافت استخوانی پایدار با گذشت زمان ضعیف شده و همانند یک قطعه گچ مستعد شکستگی می شود. انواع مختلفی از این بیماری شناسایی شده اند. دو نمونه از شایع ترین آنها عبارتند از شکل اتوزوم غالب بالغین که تظاهرات بالینی خفیفی دارد و شکل اتوزوم مغلوب شیرخواران که فنوتیپی شدید/کشنده دارد.

نقایص منجر به استئوپتروز را می توان به این صورت تقسیم بندی کرد: آنهایی که عملکرد استئوکلاست ها را مختل می کنند و آنهایی که تشکیل و تمایز استئوکلاست ها را تحت تأثیر قرار می دهند. در بسیاری از موارد ماهیت دقیق اختلال عملکرد استئوکلاست ها ناشناخته است. با این وجود، در برخی

1- osteogenesis imperfecta

2- Achondroplasia

3- thanatophoric

4- Osteopetrosis

گروهی از اختلالات است که در اثر جهش‌هایی در ژن‌های کلاژن نوع I ایجاد می‌شوند. این جهش‌ها تولید طبیعی کلاژن نوع I را مختل کرده و سبب شکنندگی استخوان می‌گردند و استخوان را نسبت به شکستگی مستعد می‌سازند.

○ استئوپتروز ناشی از جهش‌هایی است که عملکرد استئوکلاست را مختل می‌کنند و با استخوان‌هایی متراکم ولی دارای ناهنجاری‌های ساختاری مشخص می‌شود که در اثر اختلال در بازجذب استخوان ایجاد شده‌اند.

بیماری‌های اکتسابی استخوان

بسیاری از اختلالات تغذیه‌ای، غدد درون‌ریز و سیستمیک، تکامل دستگاه اسکلتی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. از جمله کمبودهای تغذیه‌ای که منجر به بیماری استخوان می‌گردند می‌توان به کمبود ویتامین C (که در اتصالات متقاطع کلاژن دخیل بوده و کمبود آن منجر به اسکوروی می‌گردد) و ویتامین D (که در جذب کلسیم دخیل بوده و کمبود آن منجر به راشیتیس و استئومالاسی می‌گردد) اشاره کرد. هر دو این اختلالات با جزئیات بیشتر به همراه سایر بیماری‌های تغذیه‌ای در فصل ۷ مورد بحث قرار گرفته‌اند. هیپرپاراتیروئیدی اولیه و ثانویه (فصل ۱۹) نیز منجر به تغییرات اسکلتی قابل توجهی می‌گردند، که به صورت مختصر در این فصل، به آنها پرداخته می‌شود. بسیاری از این اختلالات با ناکافی بودن استئوئید مشخص می‌شوند که به آن استئوپنی می‌گویند. از نظر بالینی مهم‌ترین شکل استئوپنی، استئوپوروز است.

استئوپوروز

استئوپوروز^(۱) یک وضعیت اکتسابی است که با کاهش توده استخوانی مشخص می‌شود و منجر به افزایش شکنندگی استخوان و استعداد به شکستگی می‌گردد. از دست‌رفتن استخوان ممکن است محدود به استخوان‌ها یا نواحی خاصی باشد، مانند استئوپوروز ناشی از عدم استفاده از یک اندام، یا منتشر بوده و کل اسکلت را مبتلا نماید. استئوپوروز منتشر ممکن است اولیه یا ثانویه به وضعیت‌های بسیار متنوعی باشد که عبارتند از بیماری‌های متابولیک، کمبود ویتامین‌ها و مواجهه با داروها (جدول ۲۰-۱).

موارد اختلال شناسایی شده است. این موارد عبارتند از: کمبود کربنیک انهیدراز II، کمبود پمپ پروتون و نقص کانال کلرید که همگی اینها توانایی استئوکلاست‌ها را در بازجذب استخوان مختل می‌کنند. یک مدل موشی استئوپتروز توسط جهش در فاکتور تحریک کننده کلونی مونوسیتی (M-CSF) که برای تمایز استئوکلاست لازم است، ایجاد شده است. هیچ نقص قابل قیاسی در انسان شناسایی نشده است.

علاوه بر شکستگی، بیماران مبتلا به استئوپتروز، معمولاً دچار فلج اعصاب مغزی (به دلیل تحت فشار قرارگرفتن اعصاب درون سوراخ‌های تنگ جمجمه)، عفونت‌های مکرر به دلیل کاهش اندازه و فعالیت مغز استخوان و هپاتواسپلنومگالی ناشی از خون‌سازی خارج از مغز استخوان (به دلیل کاهش فضای مغز استخوان) می‌شوند.

از نظر ریخت‌شناسی، بافت اسفنجی اولیه که به طور طبیعی در جریان رشد از بین می‌رود، در این بیماری باقی می‌ماند و حفره مغز استخوان را پر می‌کند و مقادیر افزایش یافته‌ای از استخوان در داخل این ساختار رسوب می‌نماید. از آنجا که استئوکلاست‌ها از پیش‌سازهای منوسیتی مغز استخوان مشتق می‌شوند، پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز که پیش‌سازهایی با توانایی تمایز به استئوکلاست‌های دارای عملکرد فراهم می‌کند، امیدهایی را در درمان گیرندگان پیوند ایجاد کرده است. به نظر می‌رسد، در صورت حضور سلول‌های پیش‌ساز طبیعی، بسیاری از اختلالات اسکلتی برگشت‌پذیر باشند.

خلاصه

بیماری‌های مادرزادی استخوان و غضروف

- ناهنجاری در یک استخوان یا گروهی از استخوان‌ها دیس‌استوز نامیده می‌شود و می‌تواند ناشی از فقدان استخوان‌ها، افزایش تعداد یا اتصال غیرطبیعی آنها به یکدیگر باشد. برخی از اینها به دلیل جهش‌هایی در ژن‌های هومئوپاکس که مهاجرت و تراکم موضعی سلول‌های مزانشیمی بدوی را تحت تأثیر قرار می‌دهند، ایجاد می‌شوند.
- ناهنجاری در ارگان‌وز استخوان یا غضروف دیس‌پلازی نامیده می‌شود که به دلیل جهش در مسیرهای انتقال پیام یا در اجزای بستر خارج سلولی می‌باشد:
 - آکندروپلازی و کوتولگی تاناتوفوریک به دلیل فعالیت مداوم FGFR3 و در نتیجه تشکیل غضروف ناقص در صفحات رشد ایجاد می‌گردند.
 - استئوز ایمپرکتا (بیماری استخوان شکننده) شامل

جدول ۲۰-۱. انواع استئوپروز منتشر

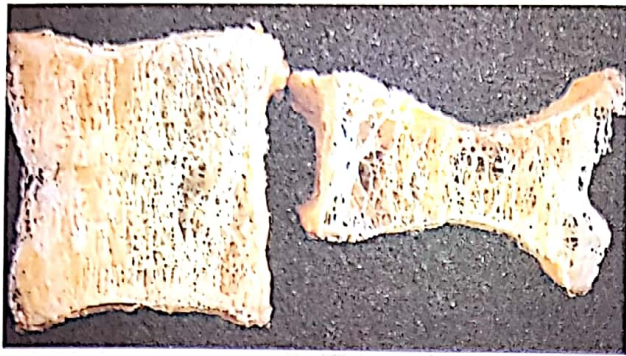
اولیه

✓ بعد از یائسگی

✓ پیری

ثانویه

اختلالات درون ریز	داروها:
هیپوپاراتیروئیدی	ضد انعقادها
هیپو یا هیپرتیروئیدی	شیمی درمانی
هیپوگنادیسم	کورتیکواستروئیدها
تومورهای هیپوفیز	ضد تشنجها
دیابت، نوع ۱	الکل
بیماری آدیسون	
تئوپلازی	متفرقه
میلوم متعدد	استئوژنز ایمپرکتا
کارسینوماتوز	عدم تحرک
اختلالات گوارشی:	بیماری ریوی
سوء تغذیه	هموسیتینوری
سوء جذب	کم خونی
نارسایی کبدی	
کمبود ویتامین های C و D	
بیماری های ایدیوپاتیک	



شکل ۲۰-۳. جسم مهره مبتلا به استئوپروز (سمت راست)، که به دلیل شکستگی ناشی از فشرده شدن، کوتاه شده، با جسم مهره طبیعی مقایسه شده است. در مهره استئوپروتیک تراپکولاهای افقی از بین رفته و تراپکولاهای عمودی ضخیم شده اند.

و عوارض آن مستعدتر می باشند. صرف نظر از علت زمینه ای، از دست رفتن پیشرونده توده استخوان به دلیل افزایش خطر شکستگی، از نظر بالینی دارای اهمیت می باشد. هر سال حدود ۱/۵ میلیون آمریکایی یک شکستگی ناشی از استئوپروز را تجربه می کنند. در این میان شکستگی های مهره و لگن بیشترین اهمیت را دارند. روی هم رفته هزینه های مراقبت بهداشتی سالانه مربوط به شکستگی های ناشی از استئوپروز در ایالات متحده به بیش از ۱۸ میلیارد دلار می رسد.

ریخت شناسی

شاه علامت استئوپروز از دست دادن استخوان است. کورتکس نازک شده و مجاری هاورس متسع می شوند. ضخامت تراپکولها کاهش می یابد و اتصالات عرضی آنها از بین می رود. فعالیت استئوکلاستی وجود دارد ولی افزایش آن قابل توجه نیست و محتوای معدنی بافت استخوان طبیعی می باشد. هنگامی که استخوان به قدر کافی از دست برود، استعداد به شکستگی افزایش می یابد (شکل ۲۰-۳). در استئوپروز دوران پس از یائسگی، از دست دادن استخوان تراپکولار شدید بوده و منجر به شکستگی فشاری^(۱) و کلاپس (روی هم خوابیدن) جسم مهره ها می گردد. در استئوپروز سالمندی از دست رفتن استخوان کورتیکال بارز است و سایر استخوان هایی که وزن را تحمل می کنند مثل گردن فمور در معرض شکستگی قرار می گیرند.

شایع ترین اشکال استئوپروز، اشکال اولیه آن هستند که ممکن است با پیری (استئوپروز سالمندی) یا دوره پس از یائسگی در خانم ها مرتبط باشند. افت استروژن به دنبال یائسگی سبب تشدید از دست رفتن استخوان در اثر پیری می شود و باعث می شود زنان مسن نسبت به مردان، در معرض خطر بیشتری برای استئوپروز قرار داشته باشند. خطر استئوپروز همراه با پیری به حداکثر توده استخوان در گذشته بستگی دارد که خود تحت تأثیر عوامل ژنتیکی، تغذیه ای و محیطی می باشد. توده استخوانی در جوانی به حداکثر می رسد. هر چه حداکثر توده استخوانی بیشتر باشد، شروع استئوپروز بیشتر به تأخیر می افتد. با آغاز دهه سه یا چهار در هر دو جنس، جذب استخوان از تشکیل آن پیشی می گیرد. به نظر می رسد از دست دادن استخوان، به طور میانگین ۵٪ در سال، یک پیامد اجتناب ناپذیر پیری است. این حالت اغلب در مناطق حاوی مقادیر زیاد استخوان تراپکولار رخ می دهد و بنابراین در گردن فمور و مهره ها بارزتر است. در دوره بعد از یائسگی میزان از دست رفتن استخوان به دنبال هر چرخه شکل گیری مجدد، تشدید می گردد. به همین دلیل زنان نسبت به ایجاد استئوپروز

1- compression fracture

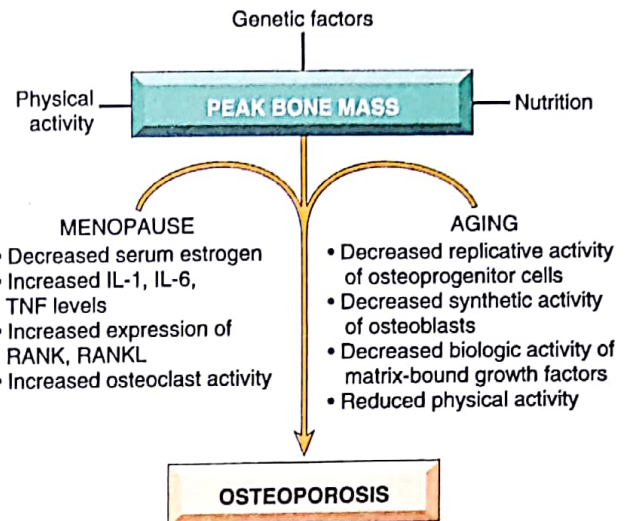
مهار می‌نمایند (شکل ۲۰-۲). علی‌رغم وجود فعالیت جبرانی استئوبلاست‌ها، آنها توانایی مقابله با تخریب استخوان توسط استئوکلاست‌ها را ندارند. جایگزینی استروژن تا حدودی از دست‌رفتن استخوان را کاهش می‌دهد ولی این درمان به طور فزاینده‌ای با خطرات قلبی عروقی همراه است (فصل ۱۰).

● **فعالیت فیزیکی.** نیروهای مکانیکی، شکل‌گیری مجدد استخوان را تحریک می‌کنند و بنابراین کاهش فعالیت فیزیکی، از دست‌رفتن استخوان را تشدید می‌نمایند. این حالت را در اندام بی‌حرکت به وضوح می‌توان دید، ولی در فضاوردان که اسکلتشان در محیط فاقد جاذبه قرار می‌گیرد، به صورت منتشر دیده می‌شود. کاهش فعالیت فیزیکی در افراد مسن از عوامل مؤثر در ایجاد استئوپوروز دوران پیری است. از آنجا که شدت نیروی وارد شده به اسکلت بیش از تعداد دفعات وارد شدن نیرو، در تراکم استخوان مؤثر است، نوع فعالیت فیزیکی نیز اهمیت پیدا می‌کند. بنابراین ورزش‌های مقاومتی مثل وزنه‌برداری بیش از ورزش‌های استقامتی مثل پیاده‌روی در افزایش توده استخوان مؤثرند.

- **عوامل ژنتیکی.** پلی‌مورفیسم‌های گیرنده ویتامین D حداکثر توده استخوانی را در مراحل ابتدایی زندگی تحت تأثیر قرار می‌دهند. عوامل ژنتیکی دیگری نیز می‌توانند در برداشت کلسیم یا تولید و پاسخدهی PTH مؤثر باشند.
- **وضعیت تغذیه‌ای کلسیم.** اغلب دختران نوجوان (و نه پسران) به اندازه کافی کلسیم در رژیم غذایی دریافت نمی‌کنند. متأسفانه این کمبود کلسیم در دوره رشد سریع استخوان اتفاق می‌افتد. بنابراین آنها به حداکثر توده استخوانی قابل انتظارشان نمی‌رسند و در آنها احتمال بروز استئوپوروز قابل توجه بالینی در سنین پایین‌تری نسبت به مردان وجود دارد.
- **علل ثانویه استئوپوروز.** شامل درمان طولانی‌مدت با گلوکوکورتیکوئیدها می‌باشد (که منجر به افزایش جذب استخوان و کاهش تشکیل استخوان می‌گردد). سیگار کشیدن و مصرف زیاد الکل نیز می‌توانند توده استخوانی را کاهش دهند.

سیر بالینی

سرانجام بالینی استئوپوروز به استخوان مبتلا بستگی دارد. شکستگی مهره‌های توراسیک و کمری بسیار شایع است و باعث کوتاه‌شدن قد و دفورمیتی‌های مختلفی از قبیل کیفواسکولیوز



شکل ۲۰-۴. پاتوفیزیولوژی استئوپوروز بعد از یائسگی و پیری (متن را ببینید).

پاتوژنز

استئوپوروز زمانی رخ می‌دهد که تعادل پویا بین تولید استخوان توسط استئوبلاست‌ها و جذب آن توسط استئوکلاست‌ها (شکل ۲۰-۲) به نفع جذب استخوان جابجا شود. چندین عامل در این فرآیند دخیل هستند (شکل ۲۰-۴):

- **تغییرات وابسته به سن.** با افزایش سن، تکثیر استئوبلاست‌ها و تولید بستر توسط آنها، به صورت پیشرونده‌ای کاهش می‌یابد. با گذشت زمان، عوامل رشد رسوب کرده در ECM هم کم می‌شوند. متأسفانه، در حالی که با افزایش سن تشکیل استخوان جدید رو به افول می‌گذارد، استئوکلاست‌ها همچنان نیروی جوانی را حفظ می‌کنند.
- **اثرات هورمونی.** کاهش سطح استروژن در جریان یائسگی، با تشدید کاهش در استخوان کورتیکال و استخوان اسفنجی (تراپیکولار) همراه است. با گذشت ۳۰ تا ۴۰ سال این امر منجر به از دست‌رفتن ۳۵٪ از استخوان کورتیکال و ۵۰٪ از استخوان تراپیکولار می‌شود. بنابراین نباید تعجب کرد که حدود نیمی از زنان در دوران بعد از یائسگی از شکستگی‌های ناشی از استئوپوروز رنج ببرند (با ۲-۳٪ مردان در همان گروه سنی، مقایسه کنید). به نظر می‌رسد که افت استروژن پس از یائسگی سبب افزایش تولید سیتوکاین‌ها (به ویژه IL-1، IL-6 و TNF) از سلول‌های موجود در استخوان می‌شود، اینها فعالیت RANK - لیگاند RANK را تحریک کرده و OPG را

نیوزیلند و ایالات متحده نسبتاً شایع بوده و تا ۲/۵٪ بالغین را مبتلا می‌کند. جالب اینکه بروز بیماری پاژه در حال کاهش است.

ریخت شناسی

بیماری پاژه ممکن است به صورت یک ضایعه منفرد (تک‌استخوانی)^(۳) ظاهر کند یا چندین محل را در اسکلت درگیر نماید (چنداستخوانی)^(۴) که این درگیری معمولاً غیرهمزمان است. در مرحله لیتیک اولیه، استئوکلاست‌ها (و لاکونای هاوشیپ همراه آنها) متعدد و به صورت غیرطبیعی بزرگند و تعداد هسته‌های آنها افزایش یافته است. استئوکلاست‌ها در مرحله مختلط نیز وجود دارند ولی سطح استخوان به وسیله استئوبلاست‌های برجسته‌ای مفروش شده است. مغز استخوان به وسیله بافت همبند شلی حاوی سلول‌های پیش‌ساز استخوان و نیز عروق خونی بسیاری که جهت تأمین افزایش نیازهای متابولیک بافت مورد نیازند، جایگزین می‌گردد. استخوان تازه تشکیل شده ممکن است در هم بافته یا تیغه‌ای باشد ولی در نهایت تمام آن به صورت استخوان تیغه‌ای غیرطبیعی بازآرایی می‌شود و یک طرح پاتوگنومونیک موزائیکی (مشابه پازل) ایجاد می‌گردد که ناشی از خطوط سیمانی برجسته و با قرارگیری تصادفی می‌باشد (شکل ۵-۲۰). وقتی فعالیت استئوبلاستی خاموش می‌گردد، بافت فیبرو عروقی دور استخوان کاهش یافته و به وسیله مغز استخوان طبیعی جایگزین می‌گردد. قشر استخوان تشکیل شده، ضخیم ولی نرم‌تر از حالت طبیعی است و در نتیجه در برابر استرس مستعد تغییر شکل و شکستگی می‌باشد.

می‌گردد که می‌تواند عملکرد تنفسی فرد را مختل کند. آمبولی ریه و پنومونی عوارض شایع شکستگی گردن فمور، لگن یا ستون فقرات بوده و منجر به ۵۰,۰۰۰ مورد مرگ در سال می‌گردند.

استئوپوروز تا زمانی که شکنندگی اسکلت توسط یک شکستگی مشخص گردد، بدون علامت باقی می‌ماند، به همین دلیل تشخیص آن دشوار است. البته تا زمان از دست رفتن ۳۰-۴۰ درصد توده استخوانی، استئوپوروز در تصاویر رادیوگرافی ساده، با اطمینان تشخیص داده نمی‌شود. اندازه‌گیری سطح سرمی کلسیم، فسفر و آلکالین فسفاتاز نیز حساسیت لازم را ندارد. هم اکنون از روش‌های رادیوگرافی اختصاصی جهت ارزیابی چگالی مواد معدنی استخوان استفاده می‌شود؛ مثل اندازه‌گیری میزان جذب استخوان با انرژی دوگانه^(۱) و توموگرافی کامپیوتری کمی^(۲).

پیشگیری و درمان استئوپوروز شامل دریافت کلسیم کافی روزانه، استفاده از مکمل‌های ویتامین D و برنامه ورزشی منظم (قبل از ۳۰ سالگی شروع شود) جهت افزایش حداکثر توده استخوان می‌باشد. استفاده از مکمل‌های کلسیم و ویتامین D در مراحل بعدی زندگی نیز تا حدودی از دست رفتن استخوان را کاهش می‌دهد. درمان‌های دارویی شامل عوامل ضد بازجذب استخوان و نیز عوامل استئوآنابولیک هستند. عوامل ضد بازجذب استخوان نظیر بیس فسفونات‌ها، کلسی‌تونین، استروژن و دنوسوماب می‌باشند که بازجذب استخوان توسط استئوکلاست‌ها را کاهش می‌دهند. عامل آنابولیک اصلی هورمون پاراتیروئید یا آنالوگ آن است که به مقداری تجویز می‌شود که فعالیت استئوبلاستی را تحریک کند.

بیماری پاژه (استئیت تغییر شکل دهنده)

این بیماری منحصر به فرد اسکلت با دوره‌های مکرر فعالیت منطقه‌ای و شدید استئوکلاستی و جذب استخوان (مرحله استئولیتیک)، به دنبال آن تولید بیش از حد استخوان (مرحله مختلط استئوکلاستی - استئوبلاستی) و سرانجام کاهش واضح فعالیت سلولی (مرحله استئواسکلروتیک) مشخص می‌شود. اثر خالص این فرآیند، افزایش توده استخوانی می‌باشد. البته استخوان جدید، نامنظم و ضعیف بوده و لذا استخوان‌ها بزرگ و بدشکل می‌شوند.

بیماری پاژه معمولاً در اواسط تا اواخر بزرگسالی اتفاق می‌افتد. تفاوت قابل توجهی در میزان شیوع آن در جوامع مختلف وجود دارد: این بیماری در اسکاندیناوی، چین، ژاپن و آفریقا نادر است. ولی در بیشتر قسمت‌های اروپا، استرالیا،

پاتوژنز

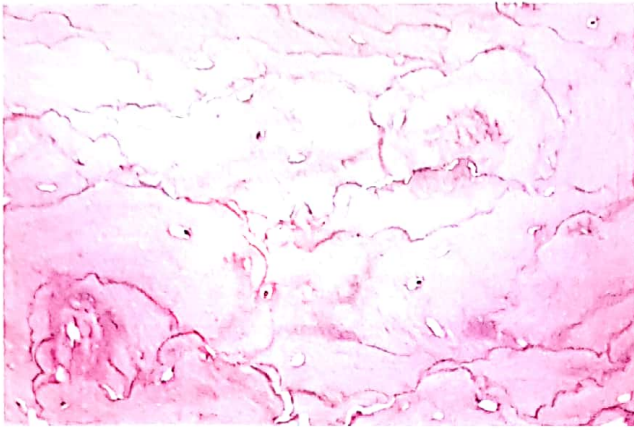
وقتی بیماری برای اولین بار توسط Sir James Paget توصیف شد، وی تغییرات اسکلتی را ناشی از یک روند التهابی دانست و از این رو نام استئیت تغییر شکل دهنده را برای آن برگزید. با گذشت سال‌های متمادی و ارائه فرضیات متعدد دیگر، به نظر می‌رسد نظر وی صحیح بوده است. مدت‌ها است که عفونت با پارامیکسویروس (یک ویروس آهسته) به عنوان زمینه‌ساز بیماری پاژه مطرح می‌باشد. آنتی‌ژن‌های پارامیکسویروس و ذراتی مشابه پارامیکسویروس‌ها را می‌توان در استئوکلاست‌ها یافت.

1- dual-energy absorptiometry

2- quantitative computed tomography

3- monostotic

4- polystotic



شکل ۵-۲۰. بیماری پازه که نمای موزائیکی استخوان تیغه‌ای را نشان می‌دهد.

پیدایش سارکوم یک عارضه ترسناک ولی خوشبختانه نادر این بیماری است و فقط در حدود ۱٪ بیماران رخ می‌دهد. این سارکوم‌ها معمولاً از نوع استئوژنیک بوده، البته انواع بافت‌شناختی دیگر سارکوم نیز محتمل است. توزیع استئوسارکوم در کل به موازات ضایعات پازه است، به جز اینکه جسم مهره‌ها به ندرت دچار بدخیمی می‌گردد. پیش‌آگهی بیمارانی که دچار سارکوم ثانویه می‌گردند، بسیار بد است، ولی در صورت فقدان تغییر شکل بدخیم، بیماری پازه معمولاً سیر نسبتاً خوش‌خیمی دارد. بسیاری از بیماران علایم مختصری دارند که به راحتی با بیس‌فوسفانات (دارویی که در بازجذب استخوان تداخل می‌کند) کنترل می‌شود.

راشیتیس و استئومالاسی

هم راشیتیس و هم استئومالاسی، تظاهرات کمبود ویتامین D یا متابولیسم غیرطبیعی آن می‌باشند (و با جزئیات بیشتر در فصل ۷ بحث شده‌اند). تغییر اساسی عبارت است از نقص در معدنی‌شدن استخوان و در نتیجه تجمع مقادیر زیادی ماتریکس غیرمعدنی. این برخلاف استئوپوروز می‌باشد که در آن کاهش تام‌توده استخوانی وجود دارد ولی محتوای معدنی استخوان باقی‌مانده طبیعی است. راشیتیس بیماری کودکان است که در آن رسوب استخوان در صفحات رشد مختل می‌شود. استئومالاسی، معادل این بیماری در بزرگسالان بوده و استخوان‌هایی که در جریان فرایند بازاریابی تشکیل می‌شوند، به اندازه کافی معدنی نشده و مستعد شکستگی می‌گردند.

رابطه علیتی آن به این صورت است که پارامیکسوویروس‌ها می‌توانند باعث القا ترشح IL-1 و IL-6 از سلول‌های عفونی شده و این سایتوکاین‌ها (و نیز عامل محرک کلونی ماکروفاژ (M-CSF)) به مقدار زیادی در استخوان مبتلا به پازه تولید می‌شوند. همان‌طور که در بالا اشاره شد، این عوامل منجر به فعالیت شدید استئوکلاست‌ها می‌گردند. با این وجود، علی‌رغم فریبده بودن این مشاهدات، هیچ ویروس عفونت‌زایی از بافت مبتلا جدا نشده است. حدود ۱۰٪ بیماران مبتلا، دچار جهش ژن SQSTM1 در رده زایا هستند. این ژن پروتئینی را کد می‌کند که به نظر می‌رسد استئوکلاست‌ها را افزایش می‌دهد. چنین جهش‌هایی با سن پایین‌تر شروع بیماری، تعداد بیشتر استخوان‌های گرفتار و افزایش بروز شکستگی همراه می‌باشند.

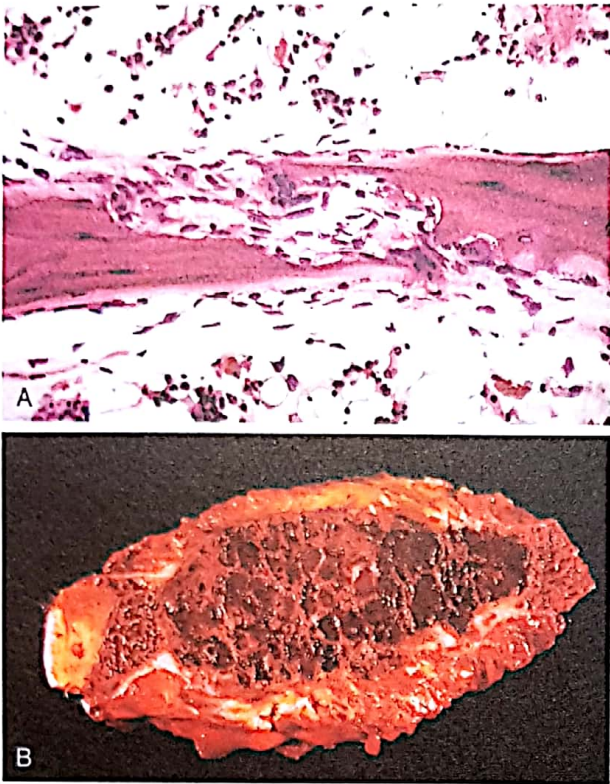
سیر بالینی

یافته‌های بالینی به وسعت و محل بیماری بستگی دارد. بیماری پازه در ۱۵٪ موارد تک‌استخوانی (تیبیا، ایلیم، فمور، جمجمه، مهره و بازو) و در بقیه موارد چنداستخوانی است. اسکلت محوری یا قسمت پروگزیمال فمور در ۸۰٪ موارد مبتلا می‌باشد. ابتلای دنده‌ها، فیبولا و استخوان‌های کوچک دست و پا نامعمول است. هر چند که بیماری پازه می‌تواند مجموعه‌ای از عوارض اسکلتی، عصبی عضلانی و قلبی عروقی ایجاد کند، ولی در اغلب موارد بیماری خفیف بوده و تغییرات استخوانی فقط به صورت یک یافته تصادفی در رادیوگرافی کشف می‌شوند. افزایش آکالین فسفاتاز سرم و افزایش دفع ادراری هیدروکسی پرولین منعکس‌کننده بازچرخش شدید استخوانی می‌باشد.

در بعضی بیماران، ضایعات پرعروق اولیه استخوانی منجر به گرمی پوست و بافت زیرجلدی پوشاننده آنها می‌شوند. در بیماران مبتلا به بیماری چنداستخوانی گسترده، پرعروقی سبب نارسایی احتقانی قلب با برون‌ده بالا می‌گردد. در مرحله پرولیفراتیو بیماری جمجمه، علایم معمول مرتبط با گیرافتادن اعصاب می‌باشند که عبارتند از سردرد و مشکلات بینایی و شنوایی. در ضایعات مهره‌ای، درد پشت معمول بوده و ممکن است همراه با شکستگی‌های ناتوان‌کننده و فشار روی ریشه‌های عصبی باشد. استخوان‌های بلند مبتلا در پاها اغلب دچار تغییر شکل می‌گردند، زیرا استخوان‌های مبتلا نمی‌توانند به صورت مناسبی در پاسخ به استرس تحمل وزن، بازاریابی یابند. استخوان‌های بلند شکننده مخصوصاً مسؤول شکستگی‌های تکه‌گچی^(۱) می‌باشند.

1- chalkstick fracture

هیپرپاراتیروئیدی



شکل ۲۰-۶. تظاهرات استخوانی هیپرپاراتیروئیدی. (A) استئوکلاست‌ها به داخل استخوان تیغه‌ای نفوذ کرده و آن را تخریب کرده‌اند. (B) دنده برداشته شده که حاوی توده کیستی در حال بزرگ شدن می‌باشد (تومور قهوه‌ای).

ریخت شناسی

شاه‌علامت افزایش PTH، افزایش فعالیت استئوکلاست‌ها و جذب استخوان می‌باشد. استخوان قشری و تراکولار، از دست رفته و توسط بافت همبند شلی جایگزین می‌گردند. جذب استخوان مخصوصاً در نواحی زیر پریوست بارزتر بوده و تغییرات رادیوگرافی مشخصی ایجاد می‌کند که در سمت رادیال بند میانی انگشت دوم و سوم به بهترین نحو دیده می‌شود. از نظر میکروسکوپی، افزایش تعداد استئوکلاست‌ها مشاهده می‌شود که مراکز تراکول‌های استخوانی را سوراخ می‌کنند (استئیت شکافنده)^(۱) و مجاری هاورس را متسع می‌نمایند (مخروط‌های برش‌دهنده قشری)^(۲) (شکل ۲۰-۶A). فضای مغز استخوان حاوی مقادیر زیادی بافت فیبرو عروقی شل می‌باشد. رسوبات هموسیدرین نشانه دوره‌هایی از خونریزی به دلیل شکستگی استخوان‌های ضعیف است. در برخی موارد، تجمع استئوکلاست‌ها، سلول‌های غول‌آسای

همان طور که در فصل ۱۹ توضیح داده شد، هورمون پاراتیروئید (PTH) نقش اصلی را در هومئوستاز کلسیم ایفا می‌کند. اثرات PTH از راه‌های زیر اعمال می‌گردد:

- فعال کردن استئوکلاست‌ها که باعث افزایش جذب استخوان و به حرکت درآوردن کلسیم می‌گردد. PTH این عمل را به صورت غیرمستقیم با افزایش بیان RANKL روی استئوبلاست‌ها، انجام می‌دهد.
- افزایش بازجذب کلسیم توسط توبول‌های کلیه.
- افزایش دفع ادراری فسفات.
- افزایش تولید ویتامین D فعال ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) توسط کلیه که خود منجر به افزایش جذب کلسیم از روده و حرکت کلسیم استخوان توسط القای RANKL روی استئوبلاست‌ها می‌گردد.

اثر خالص این اعمال PTH، افزایش سطح کلسیم سرم می‌باشد که در شرایط طبیعی، تولید بیشتر PTH را مهار می‌کند. البته سطوح بالا یا نامتناسب PTH به دلیل ترشح اتونوم پاراتیروئید (هیپرپاراتیروئیدی اولیه) یا به دلیل بیماری کلیوی زمینه‌ای (هیپرپاراتیروئیدی ثانویه، فصل ۱۹ را ببینید) ایجاد می‌گردد.

در هر دو صورت، هیپرپاراتیروئیدی منجر به تغییرات اسکلتی قابل توجهی می‌گردد که به دلیل کاهش نیافتن فعالیت استئوکلاست‌هاست. تمام اسکلت مبتلا می‌شود، البته درگیری بعضی نواحی از سایر نقاط شدیدتر است. در جریان هیپرپاراتیروئیدی اولیه، PTH مستقیماً مسؤول تغییرات استخوانی ایجاد شده، می‌باشد ولی در جریان هیپرپاراتیروئیدی ثانویه عوامل دیگری نیز در ایجاد بیماری استخوان دخیل هستند. در نارسایی مزمن کلیوی، تولید $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ کافی نیست که این امر جذب کلسیم از دستگاه گوارش را تحت تأثیر قرار می‌دهد. هیپرفسفاتمی در جریان نارسایی کلیه عملکرد α_1 -هیدروکسیلاز کلیوی را سرکوب می‌کند و باعث اختلال بیشتر در ساخته شدن ویتامین D می‌گردد. عوامل مؤثر دیگر عبارتند از اسیدوز متابولیک و رسوب آلومینیوم در استخوان. با کاهش توده استخوانی، بیماران مبتلا به صورت پیشرونده مستعد شکستگی، تغییر شکل استخوان و مشکلات مفصلی می‌شوند. خوشبختانه برگرداندن سطح PTH به مقادیر طبیعی می‌تواند به طور کامل تغییرات استخوانی را برطرف کند.

1- dissecting osteitis

2- cortical cutting cones

گسترش می‌یابد).

- چند تکه‌ای^(۲) وقتی که استخوان خرد شده باشد.
- جابجاشده زمانی که استخوان‌های شکسته در امتداد هم نباشند.

در صورتی که شکستگی در محل بیماری قبلی استخوان (مثل کیست استخوانی، تومور بدخیم یا تومور قهوه‌ای همراه با PTH بالا) رخ دهد، آن را شکستگی پاتولوژیک می‌گویند. شکستگی استرسی به آهستگی و با گذشت زمان به صورت تجمع شکستگی‌های ریز همراه با فعالیت فیزیکی شدید، مخصوصاً وزن‌گذاری مکرر روی استخوان ایجاد می‌گردد (مثل رژه نظامی مداوم).

در تمام موارد، بهبود شکستگی فرآیندی به شدت تنظیم شده است و شامل چند مرحله بوده که با یکدیگر هم‌پوشانی دارند:

- صدمه ناشی از شکستگی استخوان، رگ‌های خونی را پاره می‌کند و لخته خون حاصل یک شبکه فیبرینی ایجاد می‌نماید که داربستی برای سلول‌های التهابی فرا خوانده شده، فیبروبلاست‌ها و اندوتلیوم محسوب می‌شود. پلاکت‌های دگرانوله شده و سلول‌های التهابی که به محل هجوم آورده‌اند، مجموعه‌ای از سایتوکاین‌ها را ترشح می‌کنند (مثل عامل رشد مشتق از پلاکت و عامل رشد فیبروبلاستی) که سلول‌های پیش‌ساز استخوان را فعال کرده و در عرض یک هفته، بافت مبتلا شروع به ساخت بستر جدید می‌نماید. این کالوس بافت نرم می‌تواند انتهای استخوان‌های شکسته را در مقابل هم نگه دارد، ولی کلسیفیه نبوده و نمی‌تواند وزن را تحمل کند.
- پیش‌سازهای استخوان در پریوست و حفره مغز استخوان، کانون‌های جدیدی از استخوان به هم بافته را رسوب می‌دهند و سلول‌های مزانشیمی فعال موجود در محل شکستگی به کندروبلاست‌های سازنده غضروف تمایز می‌یابند. در شکستگی‌های بدون عارضه، فرآیند ترمیم زودرس در طی ۲-۳ هفته به اوج خود می‌رسد. غضروف تازه تشکیل شده به عنوان هسته‌ای جهت استخوان‌سازی داخل غضروفی عمل کرده و فرآیند تشکیل استخوان در صفحات رشد اپی‌فیزی را تقلید می‌کند. این امر باعث اتصال تراکولاها و کورتکس‌ها در استخوان‌های مجاور می‌گردد. با استخوانی‌شدن، انتهای شکستگی توسط کالوس استخوانی به هم متصل می‌گردند.
- هر چند که در کالوس اولیه، بافت فیبرو، غضروف و

واکنشی و بقایای خونریزی توده‌های مجزایی به نام تومور قهوه‌ای هیپرپاراتیروئیدی^(۱) ایجاد می‌نماید (شکل B-۲۰۶). تغییرات کیستی در این ضایعات شایع است (و به همین دلیل نام دیگر آن استئیت سیستیک فیبروزان می‌باشد) و ممکن است با نئوپلاسم‌های اولیه استخوانی اشتباه شوند.

TRACTOR FC

خلاصه

بیماری‌های اکتسابی تکامل استخوان و توده استخوانی

- نقایص تغذیه‌ای از طریق تغییر کیفیت بستر پروتئینی (مثلاً ویتامین C در اتصالات مقاطع کلژن مؤثر است) یا تأثیر بر معدنی‌شدن استخوان (مثلاً ویتامین D در برداشت کلسیم مشارکت دارد) تمامیت استخوان را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

- استئوپوروز به دلیل کاهش توده استخوانی ایجاد شده و به دلیل مستعدکردن استخوان به شکستگی، از نظر بالینی قابل توجه می‌باشد. هر چند که استئوپوروز چند عاملی است ولی دو شکل بسیار شایع آن عبارتند از استئوپوروز دوران پیری (به دلیل از دست رفتن عملکرد استئوبلاست‌ها ناشی از پیری) و استئوپوروز دوران پس از یائسگی (به دلیل افزایش فعالیت استئوکلاست‌ها ناشی از فقدان نسبی استروژن).

- بیماری پازه ممکن است در اثر یک عفونت پارامیکسوویروسی در فردی که به لحاظ ژنتیکی مستعد است رخ دهد و به دلیل فعالیت بیش از حد و غیرطبیعی استئوکلاست‌ها و در ادامه، ایجاد استخوان زیاد ولی با ساختمان غیرطبیعی توسط استئوبلاست‌ها، ایجاد می‌گردد.

- تولید بیش از حد اولیه یا ثانویه (ناشی از نارسایی کلیه) PTH (هیپرپاراتیروئیدی) منجر به افزایش فعالیت استئوکلاست‌ها و تخریب استخوان و در نتیجه شکستگی و تغییر شکل می‌گردد.

شکستگی‌ها

شکستگی یکی از شایع‌ترین پاتولوژی‌های استخوان است، که به صورت زیر طبقه‌بندی می‌شود:

- کامل یا ناکامل
- بسته (زمانی که بافت پوشاننده آن سالم و دست‌نخورده است) یا مرکب (زمانی که شکستگی به پوست پوشاننده

1- brown tumor of hyperparathyroidism
2- comminuted

شایعی اتفاق می‌افتد. سازوکارهای دخیل در ایسکمی استخوان عبارتند از:

- تحت فشار قرار گرفتن یا تخریب رگ‌ها (مثلاً به دنبال شکستگی)
 - مصرف استروئیدها
 - بیماری‌های ترومبوآمبولیک (مثل حباب‌های نیتروژن در بیماری کی‌سان، فصل ۳).
 - بیماری عروقی اولیه (مثل واسکولیت)
 - بحران سلول داسی (فصل ۱۱)
- بیشتر موارد نکروز استخوان به دلیل شکستگی یا بعد از مصرف کورتیکواستروئیدها رخ می‌دهند. ولی در بسیاری از موارد اتیولوژی ناشناخته است.

ریخت‌شناسی

صرف نظر از علت، نمای بافت‌شناختی انواع مختلف نکروز استخوان مشابه می‌باشد. استخوان مرده به همراه لاکونا‌های خالی، توسط مناطقی از نکروز چربی و صابون‌های کلسیمی نامحلول از هم جدا می‌شوند. به دلیل وجود شبکه جانبی تأمین خون، معمولاً کورتکس استخوان درگیر نمی‌شود. در انفارکتوس‌های زیرغضروفی، غضروف مفصلی پوشاننده به دلیل وجود مایع سینوویال که مواد غذایی را تأمین می‌کند، زنده می‌ماند. با گذشت زمان، استئوکلاست‌ها، قسمت‌هایی از ترابکولاهای استخوانی نکروز شده را جذب می‌کنند. هر قطعه باقیمانده استخوان مرده به عنوان چارچوبی جهت تشکیل استخوان جدید عمل می‌کنند که به این فرآیند جایگزینی خزنده^(۲) می‌گویند.

سیر بالینی

علائم به اندازه و محل آسیب بستگی دارد. انفارکتوس‌های زیرغضروفی در ابتدا با درد در هنگام فعالیت فیزیکی خود را نشان می‌دهند و درد با گذشت زمان مداوم‌تر می‌گردد. انفارکتوس‌های مدولاری معمولاً از نظر بالینی، بدون علامت هستند مگر اینکه اندازه بزرگی داشته باشند (مثل بیماری گوشه، بیماری کی‌سان یا بیماری سلول داسی). این انفارکتوس‌ها اغلب پدیدارند ولی انفارکتوس‌های زیرغضروفی اغلب روی هم خوابیده و منجر به استئوآرتريت شدید می‌گردند. سالانه ۵۰,۰۰۰ مورد تعویض مفصل جهت درمان عوارض استئونکروز در ایالات متحده انجام می‌شود.

استخوان زیادی تولید می‌شود، ولی با وزن‌گذاری روی استخوان، کالوس از محل‌هایی که تحت فشار نمی‌باشند، برداشت شده و در مناطقی که تحت فشار بیشتری هستند، تقویت می‌شود. با شکل‌گیری مجدد کالوس، شکل، اندازه و تمامیت اولیه استخوان به حالت طبیعی برمی‌گردد. عوامل بسیاری باعث اختلال در فرآیند ترمیم شکستگی می‌گردند:

- شکستگی‌های همراه با جابجایی و چندتکه‌ای اغلب سبب تغییر شکل می‌شوند. قطعات مرده استخوان خرد شده باید جذب شوند. این امر منجر به تأخیر ترمیم و بزرگ‌شدن کالوس می‌گردد که نیازمند دوره‌های طولانی بازآرایی است و ممکن است استخوان هیچ وقت به صورت طبیعی در نیاید.
 - بی‌حرکتی ناکافی منجر به حرکت مداوم در محل شکستگی و در نتیجه عدم تشکیل طبیعی کالوس می‌شود. در این حالت، محل ترمیم اغلب از بافت فیبرو و غضروف تشکیل شده و سبب ناپایداری و در نتیجه جوش خوردن با تأخیر یا جوش نخوردن^(۱) استخوان می‌گردد. حرکت شدید در طول خط شکستگی (مثلاً در جوش نخوردن) منجر به دژنراسیون کیستی قسمت مرکزی کالوس شده، سطح مجرای عملاً توسط سلول‌های شبه سینوویال پوشیده می‌شود که ایجاد مفصل کاذب (*pseudoarthrosis*) می‌کند. در صورتی که جوش نخوردن یا مفصل کاذب ایجاد گردد، ترمیم طبیعی فقط در صورتی امکان‌پذیر است که بافت نرم بین سطوح شکسته برداشته شده و محل شکستگی پایدار گردد.
 - عفونت (خطری در جریان شکستگی‌های باز و چند تکه‌ای) یک مانع جدی در جریان ترمیم شکستگی است. قبل از جوش خوردن و بازآرایی موفق استخوان، عفونت باید از بین برود.
 - ترمیم استخوان در صورت ناکافی بودن سطح کلسیم یا فسفر، کمبودهای ویتامینی، عفونت سیستمیک، دیابت و نارسایی عروقی نیز دچار اختلال می‌گردد.
- شکستگی‌های بدون عارضه بچه‌ها و بالغین جوان به صورت کامل به حالت طبیعی برمی‌گردد. در سنین بالاتر، یا شکستگی در استخوان‌های غیرطبیعی (مثل استئوپوروز)، ترمیم معمولاً در حد مطلوب نبوده و نیازمند مداخله ارتوپدی جهت دستیابی به نتیجه بهتر می‌باشد.

استئونکروز (نکروز آواسکولار)

نکروز ایسکمیک همراه با انفارکتوس استخوان به صورت نسبتاً

1- nonunion

2- creeping substitution

پارگی پزیوست سبب ایجاد آبسه‌ای در بافت نرم اطراف و تشکیل یک سینوس تخلیه کننده می‌شود. گاهی اوقات سکستروم خرد شده و قطعات حاصل از طریق مجرای سینوس خارج می‌شوند.

در شیرخواران (در بالغین نامعمول است)، عفونت اپی فیز می‌تواند به مفصل مجاور گسترش یافته و ایجاد آرتریت چرکی نماید. گاهی اوقات تخریب گسترده غضروف مفصلی و ناتوانی دائمی ایجاد می‌گردد. فرآیند مشابهی می‌تواند در مهره‌ها اتفاق بیفتد، به طوری که عفونت، دیسک بین مهره‌ای را تخریب کرده و به مهره مجاور نیز گسترش یابد.

بعد از هفته اول عفونت، سلول‌های التهابی مزمن بیشتر می‌شوند. لکوسیت‌ها سیتوکاین‌هایی آزاد می‌کنند که منجر به جذب استخوان توسط استئوکلاست‌ها می‌گردند. بافت فیبرو به داخل رشد کرده و استخوان در محیط شروع به تشکیل شدن می‌نماید. استخوان بافته شده یا تیغه‌ای واکنشی می‌تواند رسوب کرده و زمانی که حاشیه‌ای از بافت زنده در اطراف قطعه استخوانی فاقد حیات تشکیل شد، آن را اینوولوکروم^(۲) می‌نامند (شکل ۷-۲۰). ارگانایسم‌های زنده می‌توانند در سکستروم تا سال‌ها بعد از عفونت اولیه، باقی بمانند.

سیر بالینی

به طور کلاسیک، استئومیلیت به صورت یک بیماری سیستمیک حاد با ضعف، تب، لکوسیتوز و درد ضربان‌دار روی منطقه مبتلا ظاهر می‌کند. علایم ممکن است بسیار مختصر بوده و فقط شامل تب بدون توجه مخصوصاً در شیرخواران، یا فقط به صورت درد موضعی در بالغین باشد. تشخیص براساس یافته‌های تصویربرداری شاخص مطرح می‌گردد: یک کانون لیز و تخریب استخوان که توسط ادم و یک حاشیه اسکروتیک احاطه شده است. در بسیاری از موارد درمان نشده، کشت خون مثبت است ولی معمولاً جهت شناسایی پاتوژن، نمونه‌برداری و کشت استخوان مورد نیاز می‌باشد. جهت درمان از آنتی‌بیوتیک و تخلیه با کمک جراحی استفاده می‌شود. ولی تا یک چهارم موارد، بهبود نیافته و به صورت عفونت مزمن باقی می‌مانند. در صورت تأخیر در تشخیص، نکروز گسترده استخوان، درمان آنتی‌بیوتیکی ناقص، دبریدمان جراحی ناکافی و/یا ضعف مکانیسم‌های دفاعی میزبان، عفونت مزمن می‌شود. علاوه بر شعله‌ور شدن حاد

استئومیلیت

واژه استئومیلیت به صورت التهاب استخوان و مغز استخوان تعریف می‌شود ولی در استفاده معمول معادل عفونت به کار می‌رود. استئومیلیت می‌تواند ثانویه به یک عفونت سیستمیک باشد ولی معمولاً به صورت یک بیماری موضعی اولیه رخ می‌دهد. استئومیلیت می‌تواند یک فرآیند حاد یا یک بیماری مزمن و ناتوان کننده باشد. هر میکروارگاناسمی می‌تواند منجر به استئومیلیت گردد ولی شایع‌ترین عوامل مسبب آن باکتری‌های پیوژن و مایکوباکتریوم توبرکولوزیس می‌باشد.

استئومیلیت چرکی

بیشتر موارد استئومیلیت حاد به وسیله باکتری‌ها ایجاد می‌شوند. ارگانایسم‌های مسبب از طریق یکی از سه راه زیر به استخوان می‌رسند: (۱) انتشار از طریق خون (شایع‌ترین راه)، (۲) گسترش عفونت از مفصل یا بافت نرم مجاور یا (۳) کاشته شدن تروماتیک به دنبال شکستگی مرکب یا مداخلات ارتوپدی. در مجموع شایع‌ترین ارگانایسم مسبب استافیلوکوک اورئوس می‌باشد. علت تمایل آن جهت عفونی کردن استخوان ممکن است، توانایی پروتئین سطحی آن در اتصال به بستر استخوان باشد. اشرشیا کولی و استرپتوکوک‌های گروه B از جمله علل مهم استئومیلیت در نوزادان بوده، در حالی که سالمونلا یک پاتوژن معمول در مبتلایان به بیماری سلول داسی می‌باشد. عفونت‌های باکتریایی مخلوط شامل بی‌هوازی‌ها، به صورت نمادین مسؤول استئومیلیت به دنبال ترومای استخوانی هستند. در حدود ۵۰٪ موارد هیچ ارگانایسمی جدا نمی‌شود.

ریخت‌شناسی

تغییرات ریخت‌شناسی در استئومیلیت به ازمان آن و محل عفونت بستگی دارد. باکتری مسبب تکثیر یافته و باعث القا یک واکنش التهابی حاد و مرگ سلولی می‌گردد. استخوان‌های گیرافتاده به سرعت دچار نکروز می‌شوند. این استخوان مرده، سکستروم^(۱) نامیده می‌شود. باکتری‌ها و التهاب از طریق سیستم هاورس نفوذ کرده و به پریوست می‌رسند. در کودکان، اتصال پریوست و قشر سست بوده، در نتیجه آبسه زیرپریوستی نسبتاً بزرگی ایجاد می‌شود و تا مسافت زیادی در طول سطح استخوان گسترش می‌یابد. بلند شدن پریوست منجر به اختلال بیشتر جریان خون منطقه مبتلا شده و هم آسیب چرک‌زا و هم آسیب ایسکمیک منجر به نکروز قطعه‌ای استخوان می‌گردند.

1- sequestrum

2- involucrum

گرانولومایی نمادین سل و نکروز پنیتری و تخریب گسترده استخوان ایجاد می نماید. سل اجسام مهره‌ای، شکل بالینی مهمی از استئومیلیت می باشد. عفونت این قسمت باعث تغییر شکل و روی هم خوابیدن مهره‌ها و جابجایی خلفی آنها (بیماری پات^(۱)) شده و ایجاد نقایص عصبی می نماید. تغییر شکل ستون فقرات ناشی از بیماری پات بسیاری از افراد معروف (نظیر الکساندر پوپ و ویلیام هنلی) را مبتلا کرده و الهام بخش «گوژپشت نتردام» ویکتور هوگو بوده است. گسترش عفونت به بافت نرم مجاور و ایجاد آبسه عضله پسواس در این بیماری نسبتاً شایع می باشد.

تومورهای استخوان

تومورهای اولیه استخوان در مقایسه با متاستازهای استخوانی در جریان تومورهای اولیه سایر نقاط، شیوع بسیار کمتری دارند. بیماری‌های متاستاتیک در انتهای این بخش مورد بحث قرار می گیرند.

تومورهای اولیه استخوان تنوع ریخت شناسی و رفتارهای بالینی بسیار متنوعی (از خوش خیم تا به شدت بدخیم) را نشان می دهند. اغلب این تومورها را براساس سلول طبیعی معادل آنها و مسیر تمایزشان طبقه بندی می کنند. در جدول ۲-۲ ویژگی‌های اصلی شایع ترین نئوپلاسم‌های اولیه استخوان به جز میلوم متعدد و سایر تومورهای عناصر خون ساز فهرست شده است. در کل، تومورهای تولیدکننده ماتریکس و تومورهای فیبرو شیوع بیشتری داشته و در بین تومورهای خوش خیم، استئوکندروم و نقص فیبروز کورتیکال شیوع بالاتری دارند. استئوسارکوم شایع ترین سرطان اولیه استخوان است و بعد از آن به ترتیب شیوع کندروسارکوم و سارکوم یووینگ قرار دارند. تومورهای خوش خیم به خصوص در سنین قبل از ۴۰ سالگی از شیوع بیشتری در مقایسه با همتایان بدخیمشان برخوردارند. احتمال بدخیمی تومورهای استخوانی در افراد سالخورده بیشتر است.

بیشتر تومورهای استخوانی در طی دهه‌های اول زندگی ایجاد شده و بیشتر تمایل دارند که از استخوان‌های بلند اندام‌ها منشأ بگیرند. با این وجود، بعضی انواع خاص تومور، گروه‌های سنی و محل‌های تشریحی خاصی را مبتلا می کنند. این ارتباطات اغلب جهت تشخیص درست، کمک کننده هستند. به عنوان مثال، بیشتر استئوسارکوم‌ها در دوران نوجوانی بروز می نمایند و نیمی از آنها در حوالی زانو ایجاد می شوند (هم در



شکل ۷-۲. فمور برداشته شده بیمار مبتلا به استئومیلیت مزمن. استخوان نکروزه (سکستروم) در مرکز مجرای سینوسی تخلیه کننده دیده می شود. در اطراف آن حلقه‌ای از استخوان جدید وجود دارد (اینولوکروم).

گاهگاهی، استئومیلیت مزمن ممکن است به دلیل ایجاد شکستگی پاتولوژیک، آمیلوئیدوز ثانویه، اندوکاردیت، سپسیس، ایجاد کارسینوم سلول سنگفرشی در مجرای سینوس و به ندرت استئوسارکوم دچار عارضه گردد.

استئومیلیت سلی

عفونت مایکوباکتریایی استخوان از قدیم یکی از مشکلات کشورهای در حال توسعه بوده است. البته به دلیل بازگشت دوباره سل (به دلیل مهاجرت و افزایش تعداد افراد دچار نقص ایمنی) هم اکنون در سایر کشورها نیز بیماری مهمی محسوب می شود. عفونت استخوان ۱ تا ۳ درصد موارد سل ریوی را دچار عارضه می کند. ارگانسم معمولاً از راه خون به استخوان می رسد ولی انتشار مستقیم از یک کانون عفونی مجاور (مثلاً از گره‌های لنفاوی مدیاستن به مهره‌ها) نیز ممکن است رخ دهد. در صورت انتشار همتوزن، استخوان‌های بلند و مهره‌ها محل‌های شایع عفونت هستند. ضایعات اغلب منفرد بوده ولی مخصوصاً در بیماران دچار نقص ایمنی زمینه‌ای می توانند چند کانونی باشند. به دلیل میکروآتروفیلیک بودن باسیل سل، سینوویوم که فشار اکسیژن بالایی دارد، محل شایع عفونت اولیه می باشد. در ادامه عفونت به اپی فیز مجاور گسترش یافته و در آنجا التهاب

1- Pott disease

جدول ۲۰-۲. تومورهای استخوان

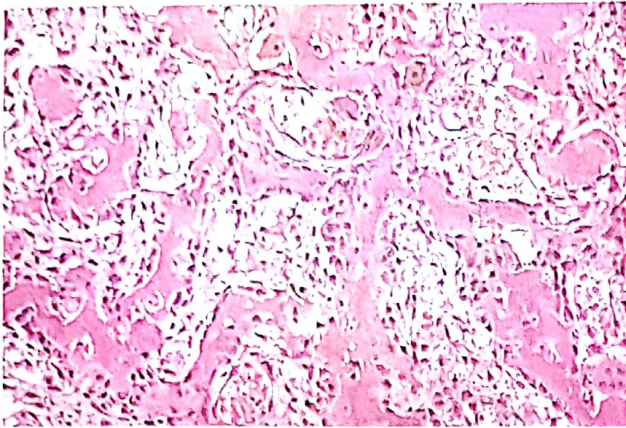
نوع تومور	محل‌های شایع	سن (سال)	ریخت‌شناسی
سازنده استخوان			
خوش خیم			
استئوم	استخوان‌های صورت، جمجمه	۴۰-۵۰	رشد آگزوفیتیک متصل به سطح استخوان، از نظر بافت‌شناسی مشابه استخوان طبیعی است.
استئوم استئوئید	متافیز فمور و تیبیا	۱۰-۲۰	تومورهای قشری، با درد مشخص می‌شوند، از نظر بافت‌شناسی متشکل از تیغه‌های درهم پیچیده استخوان بافته شده می‌باشند.
استئوبلاستوم	ستون مهره‌ها	۱۰-۲۰	از زواید عرضی و خاری مهره‌ها منشأ می‌گیرند، از نظر بافت‌شناسی مشابه استئوم استئوئید می‌باشند.
بدخیم			
استئوسارکوم اولیه	متافیز دیستال فمور، پروگزیمال تیبیا و استخوان بازو	۱۰-۲۰	رشد رو به بیرون، همراه با بلندکردن پریوست استخوان و گسترش به داخل حفره مغز استخوان، از نظر میکروسکوپی سلول‌های بدخیم استئوئید می‌سازند، غضروف هم ممکن است وجود داشته باشد.
استئوسارکوم ثانویه	فمور، استخوان بازو، لگن	> ۴۰	عارضه بیماری پازه چند استخوانی، از نظر بافت‌شناسی مشابه استئوسارکوم اولیه است.
غضروفی			
خوش خیم			
استئوکندروم	متافیز استخوان‌های توبولار بلند	۱۰-۳۰	زواید استخوانی به همراه کلاهی غضروفی، ممکن است منفرد یا متعدد و ارثی باشند.
انکندروم	استخوان‌های کوچک دست و پا	۳۰-۵۰	تومورهای منفرد با حدود مشخص مشابه غضروف طبیعی، از حفره مغز استخوان منشأ می‌گیرند، به ندرت متعدد و ارثی می‌باشند.
بدخیم			
کندروسارکوم	استخوان‌های شانه، لگن، پروگزیمال فمور و دنده‌ها	۴۰-۶۰	از حفره مغز استخوان منشأ گرفته و قشر استخوان را تخریب می‌کنند، از نظر میکروسکوپی با تمایز خوب و مشابه غضروف یا آناپلاستیک می‌باشند.
متفرقه			
تومور سلول غول‌آسا (معمولاً خوش خیم)	اپیفیز استخوان‌های بلند	۲۰-۴۰	ضایعات لیتیک که قشر را تخریب می‌کنند، از نظر میکروسکوپی حاوی سلول‌های غول‌آسای شبه استئوکلاستی و سلول‌های تک‌هسته‌ای گرد تا دوکی شکل هستند، اکثراً خوش خیم می‌باشند.
سارکوم یوئینگ	دیافیز و متافیز	۱۰-۲۰	از حفره مغز استخوان منشأ می‌گیرد، از نظر میکروسکوپی حاوی صفحات سلول‌های گرد کوچکی دارای گلیکوژن می‌باشد، نئوپلاسمی مهاجم است.

ایجاد می‌شوند. مع‌هذا، سندرم‌های ژنتیکی (مثل سندرم‌های لی - فرامنی^(۱) و رتینوبلاستوم، فصل ۵) با استئوسارکوم همراهی دارند. این همراهی در زمینه انفارکتوس‌های استخوانی (به

قسمت دیستال فمور و هم در قسمت پروگزیمال تیبیا)، برعکس، کندروسارکوم‌ها اغلب در اواسط تا اواخر بزرگسالی شیوع بیشتری داشته و اغلب تنه، کمر بند شانه‌ای و کمری و پروگزیمال استخوان‌های بلند را درگیر می‌نمایند.

اغلب تومورهای استخوانی بدون علت شناخته شده قبلی

1- Li-Fraumeni



شکل ۸-۲۰. استئوم استئوئید حاوی تیغه های استخوانی به هم بافته شده می باشد که به صورت تصادفی قرار گرفته اند و توسط استئوبلاست های برجسته احاطه شده اند. فضا های بین ترابکولا ها توسط بافت همبند شل و پر عروق پر شده است.

در استئوم استئوئید می باشد و غالباً با آسپیرین برطرف می شود. استئوبلاستوم اغلب در ستون مهره ها مشاهده شده و باعث دردی می گردد که معمولاً مشخص کردن دقیق محل آن دشوار تر است و به آسپیرین نیز پاسخ نمی دهد. درمان انتخابی، برداشتن موضعی است. در صورتی که ضایعه به صورت ناقص برداشته شود احتمال عود آن وجود دارد. تغییر شکل بدخیم به ندرت روی می دهد مگر اینکه ضایعه با پرتوتابی درمان شود.

ریخت شناسی

در نمای ظاهری، هر دو نوع تومور به صورت توده های گرد تا بیضی از بافت خرمایی رنگ خونریزی دهنده و دانه دار می باشند. حاشیه ای از بافت اسکروزه در لبه هر دو ضایعه دیده می شود، البته در استئوم استئوئید بسیار واضح تر است. در زیر میکروسکوپ، هر دو نوع تومور متشکلند از تیغه های به هم پیچیده استخوان بافته شده که توسط استئوبلاست ها احاطه شده اند (شکل ۸-۲۰). استرومای بینابینی از بافت همبند پر عروق و شل حاوی تعداد متغیری سلول غول آسا تشکیل شده است.

استئوسارکوم

استئوسارکوم یک تومور مزانشیمی بدخیم و استخوان ساز است که بعد از میلوم و لنفوم، شایع ترین تومور بدخیم اولیه استخوان بوده و حدود ۲۰٪ موارد سرطان های اولیه استخوان را تشکیل می دهد. هر ساله در ایالات متحده کمی بیشتر از ۲۰۰۰

ندرت)، استئومیلیت مزمن، بیماری پاژه، پرتوتابی و استفاده از وسایل فلزی ارتوپدی نیز دیده می شود.

از نظر تظاهرات بالینی، ضایعات خوش خیم اغلب بدون علامت بوده و به صورت تصادفی کشف می شوند. سایر موارد باعث ایجاد درد یا توده ای با رشد آهسته می گردند. گاهی اوقات یک شکستگی پاتولوژیک اولین تظاهر یک تومور استخوانی می باشد. استفاده از رادیولوژی در ارزیابی تومورهای استخوانی بسیار مهم است. البته بیوپسی و بررسی بافت شناختی و در برخی موارد آزمایشات مولکولی نیز برای تشخیص نهایی ضروری می باشد.

تومورهای استخوان ساز

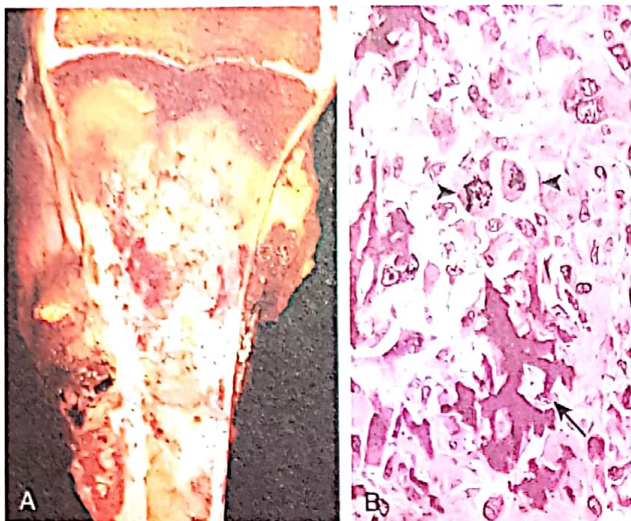
سلول های توموری تمام نئوپلاسم هایی که در ادامه مورد بحث قرار می گیرند، استخوان ساز بوده و این استخوان، اغلب در هم بافته است و به صورت متغیری معدنی می شود.

استئوم

استئوم ها ضایعات خوش خیمی هستند که اغلب در سر و گردن، از جمله سینوس های پاراناژال دیده می شوند، البته ممکن است هر جای دیگری نیز ایجاد گردند. این تومورها اغلب در سنین میانسالی رخ می دهند. استئوم ها معمولاً منفردند و به صورت توده های اگزوفیتیک، سخت، و با رشد آهسته در سطح استخوان بروز می کنند. وجود استئوم های متعدد یکی از ویژگی های سندرم گاردنر (یک اختلال وراثتی که بعداً توضیح داده می شود) می باشد. از نظر بافت شناسی، استئوم ها شبیه استخوان قشری بوده و مخلوطی از استخوان بافته شده و تیغه ای می باشند. با وجود اینکه آنها می توانند باعث مشکلات مکانیکی موضعی (مثل انسداد حفره یک سینوس) یا مشکلات زیبایی گردند ولی مهاجم نبوده و تغییر شکل بدخیم پیدا نمی کنند.

استئوم استئوئید و استئوبلاستوم

استئوم استئوئید و استئوبلاستوم نئوپلاسم های خوش خیمی هستند که نمای بافت شناسی بسیار مشابهی دارند. هر دوی آنها معمولاً در دهه ۲ و ۳ و با شیوع بیشتری در مردان (۲ به ۱ در مورد استئوم استئوئید) رخ می دهند. این ضایعات عمدتاً براساس اندازه و تظاهرات بالینی افتراق داده می شوند. استئوم استئوئید اغلب در زیر پریوست یا درون قشر پروگزیمال فمور و تیبیا یا عناصر خلفی ستون فقرات ایجاد می شود و طبق تعریف کمتر از ۲cm قطر دارد، در حالی که استئوبلاستوم بزرگتر است. درد موضعی که در شب ها شدیدتر است، یک شکایت نسبتاً همگانی



شکل ۲۰-۹. استئوسارکوم. (A) توده انتهایی فوقانی تیبیا. تومور خرمایی - سفید که قسمت اعظم حفره مغز استخوان متافیز و پروگزیمال دیافیز را پر کرده است، در طول قشر ارتشاح یافته و باعث بلند شدن پریوست استخوان و ایجاد توده‌های بافت نرم در هر دو طرف استخوان می‌گردد. (B) نمای بافت‌شناسی خشن و شبکه‌مانند استخوان نئوپلاستیک (پیکان) که توسط سلول‌های آناپلاستیک تومور تولید شده است. به اشکال میتوزی غیر طبیعی توجه کنید (سر پیکان‌ها).

دارند. به ویژه جهش ژن RB در ۶۰ تا ۷۰ درصد تومورهای تک‌گیر روی می‌دهد و خطر ایجاد استئوسارکوم در مبتلایان به رتینوبلاستوم ارثی (به دلیل جهش رده زایا در ژن RB) هزار برابر بیشتر از سایر افراد است. همانند بسیاری دیگر از سرطان‌ها استئوسارکوم‌های خودبخودی نیز معمولاً دارای جهش در TP53 و ژن‌های تنظیم‌کننده چرخه سلولی مثل سیکلین‌ها، کینازهای وابسته به سیکلین و مهارکننده‌های کیناز می‌باشند. بسیاری از استئوسارکوم‌ها در محل‌های حداکثر رشد استخوانی دیده می‌شوند. شاید به این دلیل که سلول‌های سریعاً تقسیم شونده فضای مناسبی را برای ایجاد جهش فراهم می‌آورند.

ویژگی‌های بالینی

استئوسارکوم‌ها معمولاً به صورت توده‌های دردناک در حال بزرگ شدن بروز می‌کنند، البته ممکن است اولین علامت آنها یک شکستگی پاتولوژیک باشد. در رادیوگرافی، یک توده بزرگ، مخرب و مخلوط لیتیک و بلاستیک دیده می‌شود که حاشیه آن

مورد استئوسارکوم تشخیص داده می‌شود. استئوسارکوم‌ها در تمام گروه‌های سنی دیده می‌شوند ولی حدود ۷۵٪ بیماران کمتر از ۲۰ سال سن دارند. اوج دیگری نیز در سالخوردگی معمولاً به همراه سایر بیماری‌ها مثل بیماری پاژه، انفارکتوس‌های استخوانی و پرتوتابی قبلی وجود دارد. مردان بیش از زنان مبتلا می‌شوند (۱/۶ به ۱). هر استخوانی ممکن است مبتلا شود ولی بیشتر تومورها در قسمت متافیز استخوان‌های بلند اندام‌ها دیده می‌شوند و ۶۰٪ موارد در اطراف زانو، ۱۵٪ در اطراف هیپ، ۱۰٪ در شانه و ۸٪ در فک روی می‌دهند. زیرگروه‌های متعدد استئوسارکوم براساس معیارهای زیر تعیین می‌گردند: محل درگیری استخوانی (مدولاری در برابر قشری)، درجه تمایز، تعداد محل‌های درگیر، حضور بیماری زمینه‌ای و ویژگی‌های بافت‌شناسی. شایع‌ترین نوع استئوسارکوم ضایعات اولیه، منفرد، داخل حفره استخوان (اینترامدولاری) و با تمایز ناچیز می‌باشند که اغلب ایجاد یک ماتریکس استخوانی می‌نمایند.

ریخت‌شناسی

از نظر ظاهری، استئوسارکوم‌ها، تومورهای دانه‌دار و خاکستری - سفیدی هستند که اغلب دچار خونریزی و دژنراسیون کیستی می‌گردند. آنها اغلب قشر مجاور خود را تخریب کرده و باعث ایجاد توده‌ای از بافت نرم می‌شوند (شکل ۲۰-۹A). آنها به صورت گسترده داخل مجرای استخوان گسترش می‌یابند، به مغز استخوان ارتشاح یافته و جایگزین آن می‌شوند ولی به ندرت از صفحه اپی‌فیزی می‌گذرند یا وارد فضای مفصلی می‌گردند. سلول‌های توموری از نظر اندازه و شکل متغیر بوده و اغلب هسته‌های بزرگ پررنگ دارند. حضور سلول‌های غول‌آسا و بدشکل و نیز میتوز در این تومورها شایع است. **تولید استخوان معدنی شده یا غیرمعدنی (استئوئید) توسط سلول‌های بدخیم برای تشخیص استئوسارکوم ضروری می‌باشد** (شکل ۲۰-۹B). استخوان نئوپلاستیک معمولاً خشن و شبکه‌مانند^(۱) است ولی ممکن است به صورت صفحات پهنی نیز رسوب نماید. تمایز غضروفی و فیبروبلاستی نیز ممکن است به مقادیر مختلفی وجود داشته باشد. در صورتی که غضروف بدخیم به مقدار فراوانی وجود داشته باشد، این تومور را استئوسارکوم کندروبلاستیک می‌نامند. تهاجم عروقی و نیز نکروز خودبخود تومور شایع است.

پاتوژنز

چندین جهش ژنتیکی همراهی نزدیکی با ایجاد استئوسارکوم

استئوکندرومها فقط در استخوان‌های با منشأ داخل غضروفی و در متافیز نزدیک به صفحه رشد استخوان‌های توبولار بلند (مخصوصاً حوالی زانو) ایجاد می‌شوند. با کامل شدن رشد طبیعی اسکلت، رشد این ضایعات نیز متوقف می‌گردد (شکل ۱۰-۲۰). گاهی اوقات این تومورها از استخوان‌های لگن، کتف و دنده‌ها منشأ می‌گیرند، که در این محل‌ها معمولاً بدون پایه هستند. به ندرت، استئوکندرومها در استخوان‌های توبولار کوتاه دست و پا نیز دیده می‌شوند.

ریخت شناسی

اندازه استئوکندرومها از ۱ تا ۲۰ سانتی متر متغیر است. ضخامت کلاهیک غضروفی آنها معمولاً کمتر از ۲ سانتی متر است. غضروف هیالین مشابه صفحه رشد غیرسازمان یافته‌ای است که دچار استخوانی شدن درون غضروفی شده است. قسمت داخلی سر و ساقه آن از استخوان تازه تشکیل شده ساخته شده است. قشر ساقه ضایعه در امتداد قشر استخوان زیرین و قسمت مرکزی آن در امتداد مجرای مدولاری استخوان زیرین می‌باشد.

ویژگی‌های بالینی

استئوکندرومها به صورت توده‌هایی با رشد آهسته هستند که در صورت فشار آوردن بر روی یک عصب یا شکستن ساقه‌شان، دردناک می‌شوند. آنها در بسیاری از موارد به صورت تصادفی شناسایی می‌گردند. در استئوکندروم‌های ارثی متعدد، تغییر شکل استخوان زیرین مطرح‌کننده اختلال همزمان در رشد اپی‌فیزی می‌باشد. استئوکندروم‌های منفرد به ندرت به سمت کندروسارکوم یا سایر سارکوم‌ها پیشرفت می‌کنند. ولی بیماران مبتلا به استئوکندروم‌های ارثی متعدد بیشتر در معرض خطر تغییر شکل بدخیم هستند.

کندروم

کندروم‌ها تومورهای خوش خیم غضروف هیالین هستند. در صورتی که از داخل مدولا منشأ بگیرند انکندروم نامیده می‌شوند و در صورتی که در سطح استخوان وجود داشته باشند به آنها کندروم مجاور قشر (ژوکستاکورتیکال) می‌گویند. انکندروم‌ها معمولاً بین ۲۰ تا ۵۰ سالگی تشخیص داده شده و اغلب ضایعات منفردی هستند که در منطقه متافیزی استخوان‌های توبولار قرار دارند. جایگاه مورد علاقه آنها استخوان‌های توبولار کوتاه دست و پا می‌باشد. بیماری اولییر^(۱)

ناواضح و ارتشاح یافته است. این تومور اغلب باعث شکستن قشر استخوان و بلند شدن پریوست و تولید واکنشی استخوان توسط پریوست می‌گردد. سایه مثلی که در رادیوگرافی در حد فاصل قشر و پریوست بلند شده دیده می‌شود مثلث کادمن نامیده می‌شود که مشخصه استئوسارکوم می‌باشد. این تومورها به صورت نمادین از راه خون منتشر می‌شوند و در زمان تشخیص، حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد بیماران متاستازهای قابل اثبات ریوی دارند و تعداد زیادی هم دچار متاستازهای میکروسکوپی هستند. علی‌رغم رفتار مهاجم این تومور، درمان استاندارد با شیمی‌درمانی و درمان‌های حفظ کننده اندام باعث بقای طولانی مدت ۶۰ تا ۷۰ درصد بیماران می‌گردد.

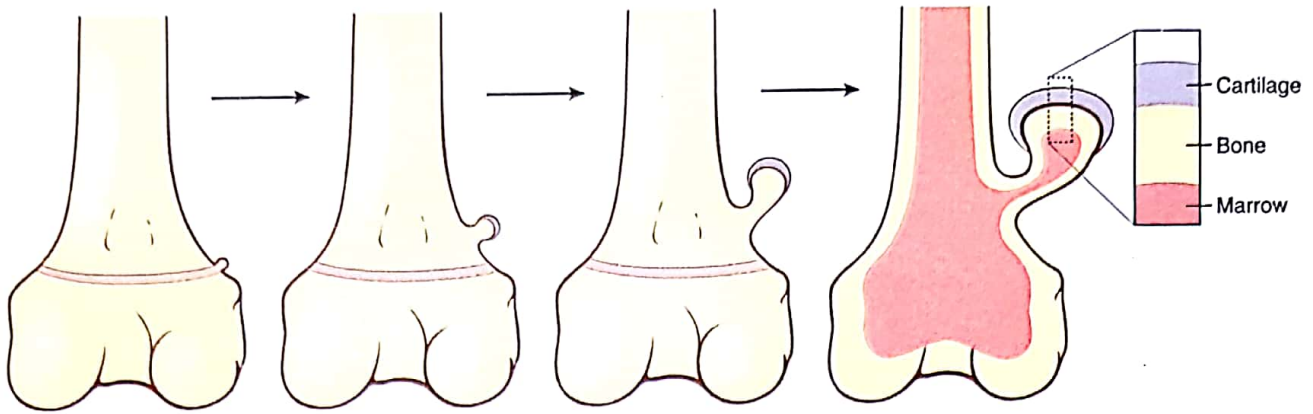
در افراد مسن، استئوسارکوم ثانویه اغلب در زمینه بیماری پائو یا پرتوتابی قبلی ایجاد می‌شود. این تومورها نیز همانند استئوسارکوم اولیه به شدت مهاجم هستند ولی به خوبی به درمان پاسخ نمی‌دهند و معمولاً کشنده می‌باشند.

تومورهای غضروف ساز

این نئوپلاسم‌ها غضروف هیالین یا میگزوتید تولید می‌کنند. غضروف الاستیک یا فیبرو به ندرت دیده می‌شود. این تومورها نیز مانند تومورهای استخوان ساز دارای طیفی از ضایعات خوش خیم با رشد خود محدود تا بدخیمی‌های بسیار مهاجم می‌باشند. در اینجا نیز انواع خوش خیم شایع‌تر از انواع بدخیم هستند. در این قسمت فقط موارد شایع را مورد بحث قرار می‌دهیم.

استئوکندروم

استئوکندروم‌ها تومورهای خوش خیم و نسبتاً شایعی هستند که دارای یک کلاهیک غضروفی بر روی یک ساقه استخوانی متصل به اسکلت زیرین می‌باشند. استئوکندروم‌های منفرد معمولاً اولین بار در اواخر نوجوانی و اوایل بزرگسالی شناسایی می‌شوند (نسبت مرد به زن ۳ به ۱ می‌باشد). استئوکندروم‌های متعدد در طی دوران کودکی به عنوان استئوکندروم‌های ارثی متعدد (یک بیماری اتوزومی غالب) دیده می‌شوند. غیرفعال شدن هر دو نسخه ژن EXT1 یا EXT2 در اثر جهش و از دست رفتن هتروزیگوسیتی در کندروسیت‌های صفحه رشد، هم در ایجاد استئوکندروم تک‌گیر و هم در نوع ارثی آن دخیل می‌باشد. این ژن‌های سرکوب‌کننده تومور، گلیکوزیل ترانسفرازهای ضروری برای پلیمریزه کردن هپارین سولفات (یک جزء مهم غضروف) را کد می‌کنند. این یافته در کنار سایر مطالعات ژنتیک مولکولی از این نظریه که استئوکندروم‌ها نئوپلاسم‌های واقعی هستند و نه مالفورماسیون‌های تکاملی، حمایت می‌کند.



شکل ۲۰-۱۰. تکامل استخوان‌کندروم، که به صورت یک بیرون‌زدگی از غضروف اپی‌فیزی آغاز می‌گردد.

ویژگی‌های بالینی

بیشتر انکندروم‌ها به صورت تصادفی کشف می‌شوند. گاهی اوقات دردناک بوده و باعث شکستگی پاتولوژیک می‌گردند. در رادیوگرافی، ندول‌های معدنی نشده غضروف باعث ایجاد مناطق شفاف بیضوی و با حدود مشخص می‌گردند که در اطراف آنها حاشیه نازکی از استخوان حاجب به اشعه (علامت حلقه O)^(۲) دیده می‌شود. بستر آهکی کدورت‌های نامنظمی ایجاد می‌کند. پتانسیل رشد کندروم‌ها محدود است و اغلب پایدار باقی می‌مانند، البته در صورت برداشت ناقص، ممکن است عود کنند. کندروم‌های منفرد به ندرت دچار تغییر شکل بدخیم شده ولی مواردی که در جریان انکندروماتوز دیده می‌شوند، در معرض خطر بیشتری قرار دارند. در سندرم مافوچی خطر ایجاد سایر انواع بدخیمی مثل کارسینوم‌های تخمدان و گلیوم‌های مغزی بیشتر است.

کندروسارکوم

کندروسارکوم یک تومور بدخیم بافت همبندی (سارکوم) است که سلول‌های آن بستر غضروفی نئوپلاستیک را ساخته و ترشح می‌کنند. تقسیم‌بندی کندروسارکوم‌ها براساس محل درگیری (ایترامدولاری یا ژوکتاکورتیکال) و انواع بافت‌شناسی (مطلب بعدی) آنها می‌باشد. شیوع کندروسارکوم نصف استئوسارکوم است. بیشتر بیماران ۴۰ ساله یا مسن‌تر بوده و مردان دو برابر زنان مبتلا می‌شوند.

ریخت‌شناسی

کندروسارکوم معمولی که شایع‌ترین واریان است، در حفره مغز استخوان ایجاد شده و توده درخشان متسع شونده‌ای

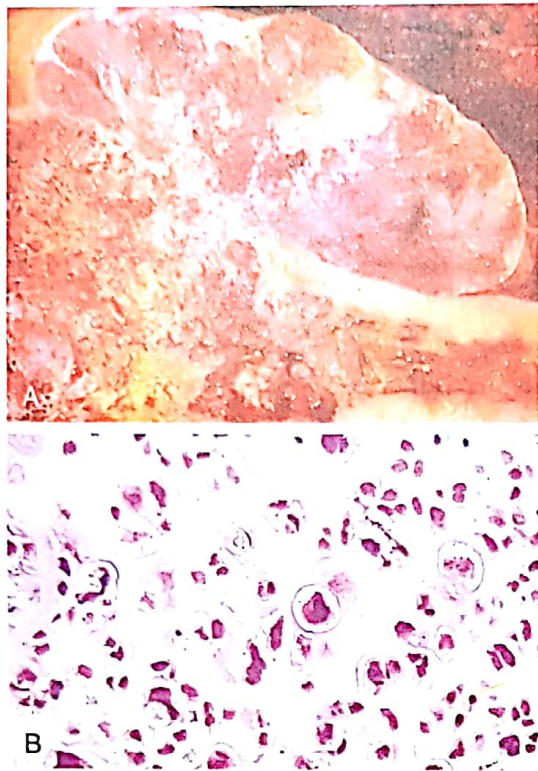
با کندروم‌های متعدد که یک سمت بدن را مبتلا می‌کنند، مشخص می‌شود و مشخصه سندرم مافوچی^(۱) حضور کندروم‌های متعدد به همراه همانژیوم‌های سلول دوکی بافت نرم می‌باشد.

پاتوژنز

انکندروم‌هایی که در بیماری اولیر و سندرم مافوچی رخ می‌دهند معمولاً جهش‌های نقطه‌ای در ایزوسیترات دهیدروژناز ۱ (IDH1) یا IDH2 دارند که یک فعالیت آنزیمی جدید ایجاد می‌کند. این جهش‌های IDH به صورت سوماتیک در لوسمی میلوئید مزمن و گلیوما ایجاد می‌شوند ولی در بیماری اولیر و مافوچی این جهش‌ها به میزان اندک در بافت‌های طبیعی هم یافت می‌شوند. این امر مطرح می‌کند که این جهش‌ها در مراحل اولیه تکامل جنین رخ داده و سبب موزائیسیم ژنتیکی شده است.

ریخت‌شناسی

انکندروم‌ها ندول‌هایی خاکستری - آبی و شفاف بوده که معمولاً کوچک‌تر از ۵cm در بزرگترین قطر خود می‌باشند. از نظر میکروسکوپی حدود مشخص داشته و از غضروف هیالین حاوی کندروسیت‌هایی که از نظر سلولی خوش‌خیم هستند، تشکیل شده‌اند. در محیط این ضایعه، استخوانی‌شدن داخل غضروفی دیده می‌شود ولی مرکز آن اغلب آهکی و مرده است. در کندروماتوز متعدد ارثی، جزایر غضروفی، سلولاریته و آتیپی بیشتری دارند و این امر افتراق آنها از کندروسارکوم را دشوار می‌کند.



شکل ۱۱-۲۰. کندروسارکوم. (A) جزایر غضروف هیالین و میگزوتید که حفره مغز استخوان را متسع می کنند و در طول قشر رشد کرده و توده ای بدون پایه در اطراف قشر (پارااکورتیکال) تشکیل می دهند. (B) کندروسیت های آناپلاستیک درون یک بستر کندروئید.

مهاجمشان شیمی درمانی نیز به درمان اضافه می شود.

تومورهای فیبرو و فیبرو-استخوانی

تومورهای فیبروی استخوان بسیار شایع بوده و شامل انواع ریخت شناسی متنوعی می باشند.

نقص فیبروز قشری^(۳) و فیبروم غیراستخوانی^(۴)

نقایص فیبروز قشری احتمالاً نقایص تکاملی هستند تا نئوپلاسم های واقعی. اکثریت آنها کوچکتر از ۵cm بوده و به صورت اکسانتریک در متافیز قسمت دیستال فمور یا پروگزیمال تیبیا وجود دارند. حدود ۵۰٪ موارد دوطرفه یا متعدّدند. ضایعات بزرگتر (۵-۶cm) به فیبروم های غیراستخوانی تبدیل می شوند.

ایجاد می کند که اغلب باعث خوردگی قشر استخوان می گردد (شکل ۱۱A-۲۰). این تومور از غضروف هیالین و میگزوتید بدخیم تشکیل شده است. در کندروسارکوم های میگزوتید، قوام تومور چسبناک و ژلاتینی بوده و بستر آن از سطوح برش به بیرون تراوش می کند. قشر استخوان مجاور آن ضخیم شده یا دچار خوردگی است و تومور با یک حاشیه پیش رونده پهن به داخل فضاهای مغز استخوان و بافت نرم اطراف برجسته می شود. درجه تومور براساس سلولاریته، میزان آتیپی سلولی و فعالیت میتوزی تعیین می گردد (شکل ۱۱B-۲۰). افتراق تومورهای درجه پایین از انکندروم مشکل است. ضایعات با درجه بالاتر حاوی کندروسیت های پلئومورف با میتوز فراوان می باشند.

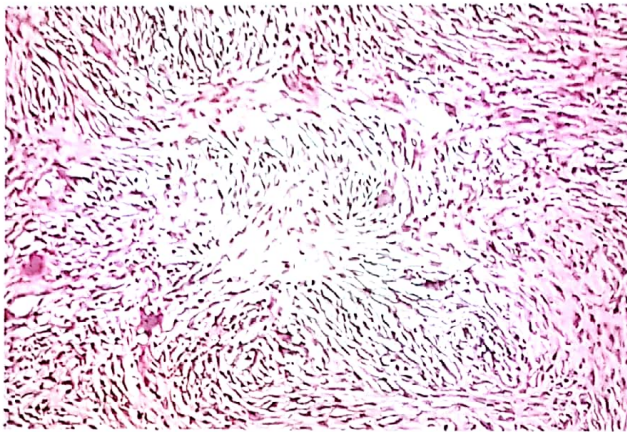
حدود ۱۰٪ مبتلایان به کندروسارکوم معمولی درجه پایین دارای جزء دومی با درجه بالا و تمایز نیافته می باشند (کندروسارکوم ددیفرانسیه^(۱)) که شامل کانون هایی از فیبروسارکوم یا استئوسارکوم هستند. سایر انواع بافت شناسی عبارتند از کندروسارکوم مزانشیمال و کندروسارکوم با سلول های روشن.

ویژگی های بالینی

کندروسارکوم ها اغلب در لگن، شانه و دنده ها ایجاد می گردند و برخلاف انکندروم به ندرت دیستال اندام ها را مبتلا می کنند. این ضایعات اغلب به صورت توده های دردناک و در حال بزرگ شدن دیده می شوند. یک تومور درجه پایین با رشد آهسته، سبب افزایش ضخامت واکنشی قشر استخوان می شود، در حالی که یک نئوپلاسم درجه بالا و مهاجم تر باعث تخریب قشر و ایجاد یک توده بافت نرم می گردد. در نتیجه هر چه تومور نسبت به اشعه شفاف تر باشد احتمال اینکه از درجه بالاتری باشد، بیشتر است. ارتباط مستقیمی بین درجه تومور و رفتار بیولوژیک آن وجود دارد. خوشبختانه بیشتر کندروسارکوم های معمولی، آرام و درجه پایین بوده و میزان بقای پنج ساله آنها ۸۰ تا ۹۰ درصد است (این میزان در مورد تومورهای درجه ۳ فقط ۴۳٪ است). تومورهای درجه ۱ به ندرت متاستاز می دهند در حالی که ۷۰٪ تومورهای درجه ۳ منتشر می شوند. اندازه تومور نیز عامل دیگر تعیین کننده پیش آگهی آن است. در صورتی که تومور بزرگتر از ۱۰cm باشد احتمال مهاجم بودن آن بیشتر از تومورهای کوچک تر است. کندروسارکوم ها از طریق خون اغلب به ریه و اسکلت متاستاز می دهند. کندروسارکوم های معمولی با برداشتن گسترده جراحی درمان می شوند. در مورد انواع مزانشیمی و آنهایی که تمایز را از دست داده اند^(۲)، به دلیل سیر بالینی

1- dedifferentiated
3- fibrous cortical defect

2- dedifferentiated
4- nonossifying fibroma



شکل ۲۰-۱۲. نقص قشری فیروز یا فیبروم غیراستخوانی. نمای مشخصه گردبادی سلول‌های دوکی که در لابلای آنها سلول‌های پراکنده غول‌آسای استئوکلاستی وجود دارد.

می‌شوند و هیچ‌گونه ارجحیت جنسی خاصی ندارند. به ترتیب کاهش شیوع، دنده‌ها، فمور، تیپیا، استخوان‌های فک، جمجمه و استخوان بازو، مکان‌های شایع ابتلا می‌باشند. این ضایعات بدون علامت بوده و معمولاً به صورت تصادفی کشف می‌شوند. البته دیس‌پلازی فیبرو می‌تواند باعث بزرگی و تغییر شکل قابل توجه استخوان شده و در صورت ابتلای صورت یا جمجمه، باعث بدشکلی فرد می‌گردد. همچنین این ضایعه می‌تواند باعث درد و شکستگی پاتولوژیک شود.

دیس‌پلازی فیبرو چند استخوانی بدون اختلال عملکرد غدد درون‌ریز اکثریت موارد باقیمانده را شامل می‌شود و اغلب در سنین پایین‌تری در مقایسه با نوع تک‌استخوانی بروز می‌کند. به ترتیب کاهش شیوع، فمور، جمجمه، تیپیا و استخوان بازو شایع‌ترین محل‌های ابتلا هستند. درگیری جمجمه و صورت در ۵۰٪ بیماران مبتلا به درگیری متوسط اسکلتی و ۱۰۰٪ بیماران مبتلا به بیماری وسیع اسکلتی دیده می‌شود. بیماری چند استخوانی تمایل به درگیری کمربند شانه‌ای و لگنی دارد و باعث تغییر شکل شدید و شکستگی‌های خودبخودی می‌گردد. سندرم مک‌کون - آلبرایت مسئول ۳٪ تمام موارد بیماری می‌باشد. اختلالات غدد درون‌ریز همراه عبارتند از بلوغ زودرس (در دختران بیش از پسران دیده می‌شود)، هیپرتیروئیدی، آدنوم هیپوفیزی مترشح‌ه هورمون رشد و هیپرپلازی اولیه آدرنال. شدت تظاهرات به تعداد و نوع سلول‌هایی که دارای جهش پروتئین G می‌باشند، بستگی دارد. ضایعات استخوانی می‌توانند یک‌طرفه باشند و پیگمانتاسیون پوست معمولاً محدود به همان

ریخت‌شناسی

نقایص فیروز قشری و فیبروم‌های غیراستخوانی هر دو به صورت ضایعات شفاف به اشعه با حدود مشخص که توسط حاشیه نازکی از اسکروز احاطه شده‌اند، ظاهر می‌یابند. در نمای ظاهری، آنها خاکستری تا زرد - قهوه‌ای بوده و در زیر میکروسکوپ به صورت ضایعاتی پرسلول متشکل از فیبروبلاست‌هایی با سیتولوژی خوش‌خیم و ماکروفاژهای فعال شامل اشکال چند هسته‌ای می‌باشند. به صورت کلاسیک فیبروبلاست‌ها طرحی درهم‌پیچیده^(۱) (چرخ‌مانند)^(۲) (شکل ۲۰-۱۲) دارند. خونریزی و رسوب هموزیدین یافته‌هایی شایع هستند.

ویژگی‌های بالینی

نقایص فیروز قشری بدون علامت بوده و معمولاً به صورت تصادفی در طی رادیوگرافی شناسایی می‌شوند. در سیر بالینی معمول اغلب آنها طی چندین سال دچار تمایز خودبخودی به استخوان طبیعی قشری شده و به عنوان یک قانون نیازمند بیوپسی نمی‌باشند. تعداد کمی که بزرگ شده و تبدیل به فیبروم‌های غیراستخوانی می‌گردند ممکن است دچار شکستگی پاتولوژیک شوند. در این موارد انجام بیوپسی جهت رد سایر تومورها ضروری است.

دیس‌پلازی فیبرو

دیس‌پلازی فیبرو یک تومور خوش‌خیم است که در آن تمام اجزای استخوان طبیعی وجود دارند ولی به ساختمان‌های بالغ تمایز نمی‌یابند. دیس‌پلازی فیبرو به صورت یکی از سه شکل بالینی زیر دیده می‌شود: (۱) ابتلای یک استخوان منفرد (تک استخوانی)، (۲) ابتلای استخوان‌های متعدد (چند استخوانی) و (۳) بیماری چند استخوانی همراه با تغییر رنگ شیر قهوه‌ای پوست و ناهنجاری‌های غدد درون‌ریز از قبیل بلوغ زودرس (سندرم مک‌کون - آلبرایت^(۳)). جهش در ژن GNAS سبب فعالیت مداوم پروتئین Gs می‌شود (فصل ۲). این جهش‌ها مسئول ایجاد تمام اشکال دیس‌پلازی فیبرو می‌باشند. جهش در جین امبریون‌ز رخ داده (جهش‌های سوماتیک) و سبب موزائیسیم در جنین و فرد بالغ می‌شود. وسعت تظاهرات (تک‌استخوانی، چنداستخوانی، سندرم مک‌کون - آلبرایت) بستگی به عوامل زیر دارد: (۱) مرحله امبریون‌ز در هنگام کسب جهش (۲) سرنوشت سلولی که جهش اولیه در آن رخ می‌دهد.

دیس‌پلازی فیبرو تک‌استخوانی مسئول ۷۰٪ موارد است. این ضایعات اغلب در دهه دوم و سوم زندگی شروع

1- storiform

2- pinwheel

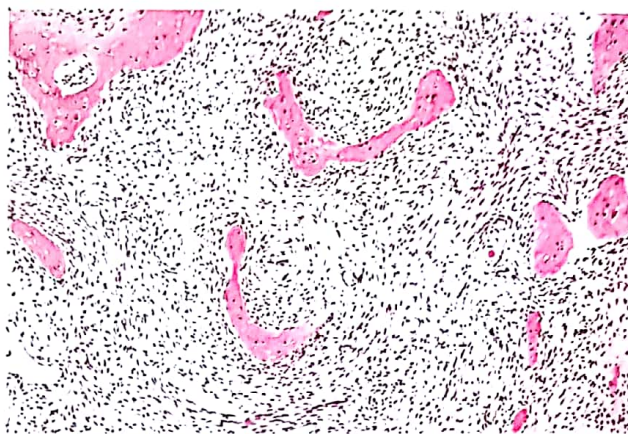
3- McCune-Albright

سایر تومورهای استخوانی

سارکوم یوئینگ و تومورهای نورواکتودرمال اولیه

سارکوم یوئینگ و تومورهای نورواکتودرمال اولیه (PNETs) تومورهای بدخیم اولیه از نوع سلول‌های گرد کوچک در استخوان و بافت نرم می‌باشند. این تومورها در برخی ویژگی‌های مولکولی مشترک بوده (در زیر توضیح داده می‌شود) و به عنوان اشکال مختلف یک نوع تومور شناخته می‌شوند که فقط در میزان تمایز نورواکتودرمال و خصوصیات بالینی با هم تفاوت دارند. PNETها تمایز واضح عصبی پیدا می‌کنند ولی سارکوم‌های یوئینگ تمایز نیافته هستند.

سارکوم یوئینگ حدود ۶ تا ۱۰ درصد تومورهای بدخیم اولیه استخوان را تشکیل می‌دهد و در بین سارکوم‌های استخوانی اطفال بعد از استئوسارکوم، مقام دوم را دارد. اغلب بیماران ۱۰ تا ۱۵ ساله بوده و ۸۰٪ آنها جوانتر از ۲۰ سال می‌باشند. پسرها کمی بیشتر از دخترها مبتلا شده و به طور واضح تمایل نژادی خاصی برای سفیدپوستان در آن دیده می‌شود. سیاهپوستان و آسیایی‌ها به ندرت مبتلا می‌شوند. ناهنجاری کروموزومی شایع یک جابجایی است که باعث الحاق ژن EWS در جایگاه 22q12 به یکی از اعضای خانواده عوامل رونویسی ETS می‌گردد. مهم‌ترین ژن‌هایی که به EWS متصل می‌شوند ژن FL1 روی 11q24 و ژن ERG روی 21q22 می‌باشند. پروتئین کیمریک ایجادشده به صورت یک عامل رونویسی عمل می‌کند ولی نقش دقیق آن در انکوژنز نامشخص است. تأثیر روی تمایز، تکثیر و بقا مطرح شده‌اند. از نظر بالینی، این جابجایی‌ها اهمیت تشخیصی دارند. به طوری که تقریباً ۹۵٪ مبتلایان به تومور یوئینگ دارای t(11;22)(q24;q12) یا t(21;22)(q22;q12) می‌باشند.



شکل ۲۰-۱۳. دیس‌پلازی فیبرو. تیغه‌های منحنی استخوان در هم بافته شده که از بافت فیبرو منشأ می‌گیرند. به فقدان استئوبلاست‌های احاطه‌کننده استخوان توجه کنید.

طرف بدن است. ماکول‌های پوستی به صورت کلاسیک بزرگ، قهوه‌ای روشن تا تیره (شیر قهوه‌ای) و نامنظم هستند.

ریخت‌شناسی

در نمای ظاهری، دیس‌پلازی فیبرو به صورت ضایعات داخل مجرای مغز استخوان، با حدود مشخص و اندازه‌های متفاوت می‌باشند. توده‌های بزرگ، گسترش یافته و موجب تغییر شکل استخوان می‌گردند. بافت ضایعات خرمایی - سفید و دانه‌دار بوده و در زیر میکروسکوپ حاوی تیغه‌های منحنی استخوان بافته شده (مشابه حروف چینی) بدون حاشیه استئوبلاستیک می‌باشد که به وسیله تکثیر فیبروبلاستی با سلولاریته متوسط احاطه شده است (شکل ۲۰-۱۳).

ریخت‌شناسی

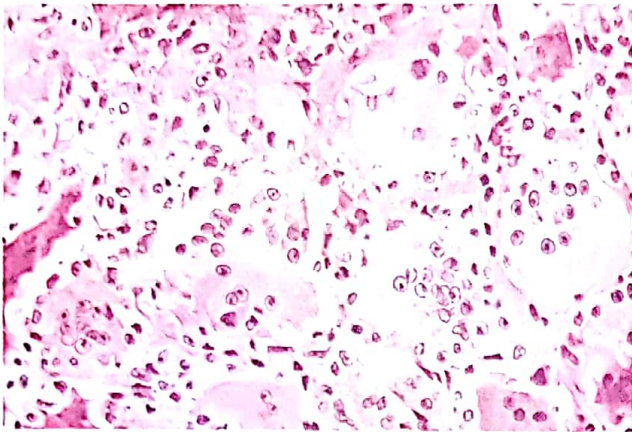
سیر بالینی

سارکوم یوئینگ / PNET از حفره مغز استخوان منشأ می‌گیرد و به قشر و پریوست استخوان تهاجم کرده و یک توده نرم به رنگ خرمایی - سفید و معمولاً دارای خونریزی و نکروز ایجاد می‌کند. این تومور از صفحاتی از سلول‌های یک شکل، کوچک و گرد که کمی بزرگتر از لنفوسیت هستند تشکیل می‌شود و حاوی میتوز اندک و استرومای بینابینی مختصری می‌باشد (شکل ۲۰-۱۴). سلول‌ها دارای سیتوپلاسم مختصر ولی غنی از گلیکوژن بوده و حضور روزت‌های هومر - رایت^(۲) (سلول‌های توموری که در اطراف یک فضای رشته‌ای مرکزی قرار گرفته‌اند) تمایز عصبی را نشان می‌دهد.

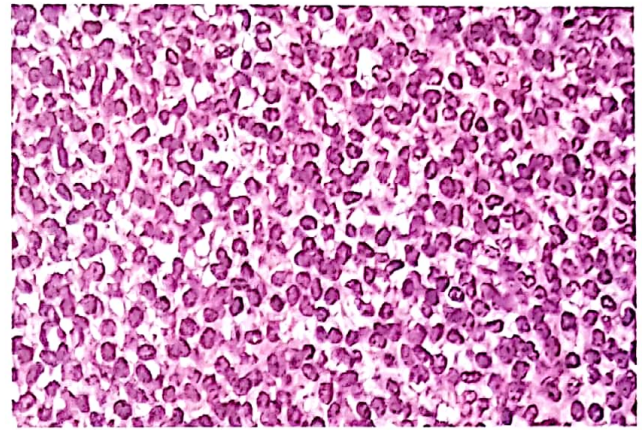
سیر طبیعی بیماری به وسعت درگیری استخوانی بستگی دارد. مبتلایان به بیماری تک‌استخوانی اغلب علایم مختصری دارند. در تصاویر رادیوگرافی نمای مشخصه شیشه‌مات با حدود کاملاً مشخص دیده می‌شود. ضایعات علامت‌دار به راحتی توسط جراحی محدود^(۱) درمان می‌شوند. درگیری چند استخوانی اغلب همراه با بیماری پیشرونده و عوارض اسکلتی شدیدتر (مثل شکستگی‌ها، تغییر شکل استخوان‌های بلند و تغییر شکل جمجمه و صورت) می‌باشد. به ندرت بیماری چند استخوانی به استئوسارکوم تبدیل می‌گردد. احتمال این تبدیل مخصوصاً به دنبال پرتودرمانی بیشتر است.

1- conservative surgery

2- Homer-Wright rosettes



شکل ۲۰-۱۵. تومور سلول غول‌آسای خوش‌خیم که حاوی سلول‌های غول‌آسای چند هسته‌ای متعدد و زمینه‌ای از سلول‌های تک‌هسته‌ای می‌باشد.



شکل ۲۰-۱۴. سارکوم یوئینگ. صفحات سلول‌های گرد و کوچک حاوی سیتوپلاسم روشن و مختصر.

ریخت‌شناسی

GCTها اندازه بزرگی داشته و به رنگ قرمز - قهوه‌ای و معمولاً دارای دژنراسیون کیستیک می‌باشند. آنها از سلول‌های تک‌هسته‌ای بیضوی یک شکل و سلول‌های غول‌آسای پراکنده از نوع استئوکلاست‌هایی که دارای ۱۰۰ یا تعداد بیشتری هسته می‌باشند، تشکیل شده‌اند (شکل ۲۰-۱۵). اشکال میتوزی به طور معمول فراوانند. نکروز، خونریزی و تولید واکنشی استخوان معمولاً دیده می‌شود.

سیر بالینی

هر استخوانی می‌تواند مبتلا شود ولی اکثریت GCTها از اپی‌فیز استخوان‌های بلند اطراف زانو (دیستال فمور و پروگزیمال تیبیا) منشأ گرفته و متافیز آنها را درگیر می‌کنند و اغلب سبب درد می‌شوند. گاهی اوقات GCTها خود را با شکستگی پاتولوژیک نشان می‌دهند. بیشتر آنها منفرد بوده و در نمای رادیوگرافی، بزرگ، کاملاً لیتیک و به صورت خارج مرکزی (اکسانتریک) می‌باشند. قشر استخوان روی آنها معمولاً تخریب شده و باعث ایجاد توده‌ای متورم از بافت نرم به همراه پوسته‌ای نازک از استخوان واکنشی می‌شود. هر چند که GCTها خوش‌خیم به حساب می‌آیند، حدود نیمی از آنها بعد از کورتاژ ساده عود می‌کنند و حدود ۲٪ آنها به صورت ضایعاتی محدود به ریه گسترش یافته که با برداشت موضعی بهبود می‌یابند.

ویژگی‌های بالینی

سارکوم یوئینگ / PNET به صورت نمادین به شکل توده‌های دردناک و در حال بزرگ‌شدن در دیافیز استخوان‌های توبولار بلند (مخصوصاً فمور) و استخوان‌های سطح لگن دیده می‌شوند. بعضی بیماران علایم و نشانه‌های سیستمیک مطرح‌کننده عفونت را نشان می‌دهند. بررسی‌های تصویربرداری نشان‌دهنده یک تومور لیتیک مخرب با حاشیه‌های ارتشاح یافته و گسترش به بافت نرم اطراف می‌باشند. واکنش پریوستی مشخصی وجود دارد که باعث رسوب استخوان به شکل پوست پیازی می‌گردد. درمان شامل شیمی‌درمانی و برداشت جراحی با یا بدون پرتوتابی می‌باشد. امروزه میزان بقای ۵ ساله برای بیماران دچار تومورهای موضعی ۷۵٪ است.

تومور سلول غول‌آسای استخوان^(۱)

تومورهای سلول غول‌آسا (GCTs) دارای تعداد زیادی سلول غول‌آسا از نوع استئوکلاست‌های چند هسته‌ای هستند و به همین دلیل به نام استئوکلاستوم هم خوانده می‌شوند. GCT توموری خوش‌خیم و نسبتاً شایع است که به صورت موضعی تهاجم نموده و معمولاً در دهه سوم تا پنجم عمر دیده می‌شود. برخلاف نام تومور بررسی‌های مولکولی نشان داده‌اند که سلول‌های تک‌هسته‌ای جزء نئوپلاستیک آن می‌باشند. این سلول‌ها احتمالاً با سلول‌های پیش‌ساز استئوبلاست ارتباط دارند زیرا لیگاند RANK را بیان می‌کنند و ممکن است باعث شکل‌گیری سلول‌های غیرنئوپلاستیک شبیه به استئوکلاست در اطراف خود شوند.

1- Giant cell tumor of bone

خلاصه

تومورهای استخوان

- تومورهای استخوانی براساس بافت طبیعی معادل خود طبقه بندی می شوند. بسترهای استخوانی و غضروفی تقریباً به نسبت برابری دیده می شوند. ضایعات خوش خیم بسیار شایعتر از تومورهای بدخیم بوده و تومورهای متاستاتیک شایع ترین شکل بدخیمی اسکلتی می باشند.
- انواع اصلی تومورها را می توان به صورت زیر طبقه بندی کرد:

○ نئوپلاسم های خوش خیم

نقایص فیبروز قشری / فیبروم غیراستخوانی - سلول های دوکی با قرارگیری به صورت یک طرح درهم پیچیده (storiform).

دیسپلازی فیبرو - ترابکول های منحنی از استخوان درهم بافته و احاطه شده با فیبروبلاست های خوش خیم

استئوم استئوئید - جزایری از استخوان بافته شده که اغلب در پروگزیمال فمور یا تیبیا دیده می شوند. استئوکلندروم - بیرون زدگی هایی دارای کلاک غضروفی که در محل صفحات رشد اپی فیزی قرار دارند.

انکندروم - ندول های غضروف هیالین

تومور سلول غول آسا - متشکل از مخلوط سلول های تک هسته ای نئوپلاستیک و سلول های غول آسای واکنشی شبه استئوکلست که به طور معمول در اپی فیز استخوان های بلند رخ می دهد.

○ نئوپلاسم های بدخیم

استئوسارکوم - تومور مزانشیمی بدخیم استخوان ساز. ۲۰٪ تومورهای اولیه استخوانی را شامل می شود. کندروسارکوم - تومور مزانشیمی بدخیم غضروف ساز.

سارکوم یوئینگ - تومور مهاجم سلول های گرد کوچک در نوجوانان، همراه با بازآرایی ژن EWS.

بیماری متاستاتیک

تومورهای متاستاتیک شایع ترین تومورهای بدخیم استخوان می باشند. راه های انتشار آنها عبارتند از: (۱) گسترش مستقیم، (۲) انتشار لنفاوی یا خونی و (۳) کاشته شدن داخل نخاعی. هر سرطانی می تواند به استخوان گسترش یابد ولی بعضی تومورها تمایل زیادی به درگیری استخوان دارند. در بالغین بیش از ۷۵٪ متاستازهای استخوانی از سرطان های پروستات، پستان، کلیه و ریه منشأ می گیرند. در اطفال، نوروبلاستوم، تومور ویلمز، استئوسارکوم، سارکوم یوئینگ و رابدومیوسارکوم منابع شایع متاستازهای استخوانی هستند.

بیشتر متاستازها به ترتیب شیوع، اسکلت محوری (ستون مهره ها، لگن، دنده ها، جمجمه و استخوان جناغ)، پروگزیمال فمور و استخوان بازو را مبتلا می کنند. به نظر می رسد که مغز قرمز استخوان در این مناطق (که دارای شبکه مویرگی غنی، جریان آهسته خون و محیطی مغذی غنی از فاکتورهای رشد است)، لانه گزینی و رشد سلول های توموری را تسهیل می نماید. نمای رادیوگرافی متاستازها ممکن است کاملاً لیتیک، کاملاً بلاستیک یا مخلوطی از هر دو باشد. در ضایعات لیتیک (مثل متاستازهای کلیه، ریه و ملانوم) سلول های متاستازی موادی از قبیل پروستاگلاندین ها، اینترلوکین ها و پروتئین مرتبط با PTH (PTHrP) را تولید می کنند که جذب استخوان توسط استئوکلست ها را تحریک می نماید. خود سلول های توموری مستقیماً استخوان را جذب نمی کنند. به طور مشابه، متاستازهایی که یک پاسخ استئوبلاستیک ایجاد می کنند (مثل آدنوکارسینوم پروستات) باعث تحریک ساخته شدن استخوان توسط استئوبلاست ها می گردند. بیشتر متاستازها ایجاد یک واکنش مخلوط لیتیک و بلاستیک می نمایند.

مفاصل

مفاصل، آرتریت های خودایمنی منتخب، نقرس و آرتریت عفونی و نیز دو مورد از شایع ترین تومورهای خوش خیم مفاصل را ارائه می دهیم.

مفاصل به انواع بیماری ها مبتلا می شوند که عبارتند از دژنراسیون، عفونت ها، آسیب های با واسطه ایمنی، اختلالات متابولیک و نئوپلاسم ها. در این بخش توضیحاتی درباره شایع ترین اشکال آرتریت مثل استئوآرتریت یا بیماری دژنراتیو

استخوانی زیر غضروف در معرض دید قرار می‌گیرد، این صفحه استخوانی در اثر اصطکاک صاف و صیقلی شده و ظاهری مانند عاج صیقل خورده پیدا می‌کند (عاجی‌شدن استخوان)^(۲) (شکل ۱۶B-۲۰). استخوان اسفنجی زیرین در اثر فعالیت استئوبلاستی تقویت می‌شود. شکستگی‌های کوچک باعث جابجایی قطعاتی از غضروف و استخوان زیر غضروف به داخل مفصل شده و ایجاد اجسام آزاد (موش‌های مفصلی)^(۳) می‌نمایند. از طریق شکاف‌های ایجاد شده بر اثر شکستگی، مایع سینوویال به داخل مناطق زیر غضروف نشت کرده و باعث ایجاد کیست‌هایی با دیواره فیبروز می‌شود. استئوفیت‌های قارچی شکل (بیرون‌زدگی‌های استخوانی) در حاشیه سطوح مفصلی ایجاد می‌شوند. در بیماری شدید، یک پانوس فیبروزه سینوویوم قسمت‌های محیطی سطح مفصلی را می‌پوشاند.

پاتوژنز

هدف اصلی تغییرات دژنراتیو در جریان استئوآرتрит، غضروف مفصلی است. غضروف مفصلی طبیعی دو وظیفه را به عهده دارد: (۱) همراه با مایع سینوویال، باعث حرکات بدون اصطکاک داخل مفصل می‌شود و (۲) در مفاصلی که وزن بدن را تحمل می‌کنند، باعث پخش شدن بار در سطح مفصل شده امکان جذب شوک و وزن توسط استخوان زیرین را فراهم می‌کند. انجام این اعمال نیازمند داشتن خاصیت ارتجاعی (برگشت به ساختمان طبیعی بعد از فشرده‌شدن) و قدرت کششی بالاست. این خصوصیات به ترتیب به کمک پروتئوگلیکان‌ها و کلاژن نوع II که هر دو توسط کندروسیت‌ها تولید می‌شوند، تأمین می‌گردد. همانند استخوان بزرگسالان، غضروف مفصلی دائماً در حال تجزیه و جایگزینی بستر خود می‌باشد. عملکرد طبیعی کندروسیت‌ها جهت حفظ سنتز و تجزیه غضروف الزامی است و هرگونه عدم تعادلی باعث استئوآرتريت می‌گردد.

عملکرد کندروسیت‌ها تحت تأثیر عوامل متعددی است. هر چند که استئوآرتريت یک پدیده صرفاً ناشی از فرسودگی نمی‌باشد ولی قطعاً فشارهای مکانیکی و پیری در ایجاد آن تأثیر به سزایی دارند. عوامل ژنتیکی از قبیل پلی‌مورفیسم‌ها و جهش‌ها در ژن‌های کدکننده اجزاء بستر و مولکول‌های انتقال پیام در مستعدشدن فرد به استئوآرتريت نقش دارند. خطر استئوآرتريت با افزایش چگالی استخوان و نیز سطوح

آرتريت

استئوآرتريت

استئوآرتريت یا بیماری دژنراتیو مفصل، شایع‌ترین بیماری مفصلی می‌باشد. استئوآرتريت جزء معمول فرآیند پیری بوده (اگر جزء اجتناب‌ناپذیر آن نباشد) و یکی از علل مهم ناتوانی فیزیکی در افراد مسن‌تر از ۶۵ سال محسوب می‌شود. تابلوی اصلی استئوآرتريت دژنراسیون غضروف مفصلی است و احتمالاً تغییرات ساختمانی در استخوان زیرین، ثانویه می‌باشند. هر چند که واژه استئوآرتريت یک بیماری التهابی را در ذهن تداعی می‌کند ولی استئوآرتريت در اصل یک بیماری دژنراتیو غضروف مفصلی می‌باشد که در آن کندروسیت‌ها به نحوی به استرس‌های بیومکانیکی و بیولوژیک پاسخ می‌دهند که منجر به تخریب بستر می‌شوند.

در بیشتر موارد، استئوآرتريت با افزایش سن به تدریج و بدون هیچ‌گونه علت آغازگری ظاهر می‌گردد (استئوآرتريت اولیه). در این موارد بیماری معمولاً الیگوارتیکولر بوده (فقط تعداد محدودی مفصل را مبتلا می‌کند) و معمولاً مفاصل دست، زانو، هیپ و ستون فقرات درگیر می‌شوند. در موارد نامعمولی (کمتر از ۵٪ موارد) که استئوآرتريت در جوانی بروز می‌یابد، عوامل و شرایط مساعدکننده‌ای وجود دارد که عبارتند از ترومای قبلی، تغییر شکل‌های تکاملی، یا بیماری‌های سیستمیک زمینه‌ای مثل اکرونوزیس، هموکروماتوز یا چاقی بیش از حد. در این حالت، بیماری را استئوآرتريت ثانویه می‌نامند، که اغلب یک یا چند مفصل مستعد را مبتلا می‌نماید. در زنان معمولاً زانوها و دست‌ها مبتلا می‌شوند ولی در مردان اغلب هیپ مبتلا می‌گردد. بار اقتصادی سالانه استئوآرتريت در ایالات متحده بیش از ۳۳ میلیارد دلار تخمین زده شده است.

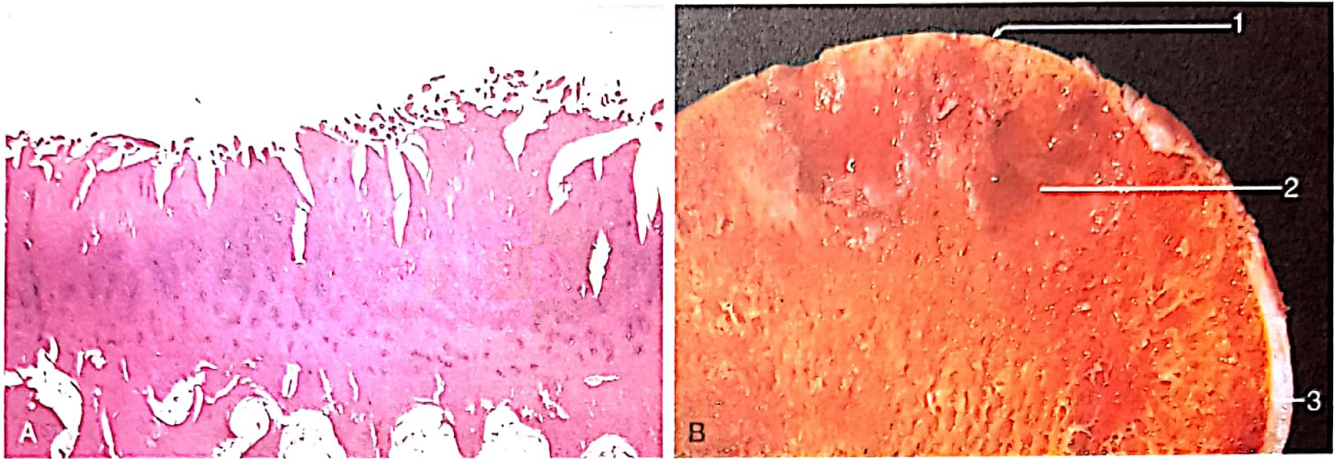
ریخت‌شناسی

اولین تغییرات در استئوآرتريت عبارتند از تغییر در ترکیب و ساختار بستر. کندروسیت‌ها ظرفیت تکثیری محدودی دارند و برخی از آنها تقسیم می‌شوند تا کلون‌های کوچکی از سلول‌های تولیدکننده بستر جدید را تشکیل دهند. در نتیجه، رشته‌رشته‌شدن^(۱) و ترک‌خوردگی بستر به صورت طولی و عرضی روی داده و لایه‌های سطحی غضروف تجزیه می‌شوند (شکل ۱۶A-۲۰). بررسی ظاهر غضروف در این مرحله یک سطح غضروفی گرانولار نرم را نشان می‌دهد که به این وضعیت کندرومالاسی می‌گویند. در نهایت قسمت‌هایی از کل ضخامت غضروف از دست رفته و صفحه

1- fibrillation

2- bone eburnation

3- joint mice



شکل ۲۰-۱۶. استئوآرتریت. (A) نمای بافت شناسی رشته رشته شدن مشخص غضروف مفصلی. (B) استئوآرتریت شدید با سطح مفصلی عاجی شده که استخوان زیر غضروف را در معرض دید قرار داده است (۱)، کیست زیر غضروفی (۲) و غضروف مفصلی باقیمانده (۳).

نورولوژیک گردند. محل های شایع درگیری عبارتند از هیپ، زانو، مهره های پایینی کمر و گردن، مفصل پروگزیمال و دیستال بین بندهای انگشتان، اولین مفصل کارپومتاکارپال و اولین مفصل تارسومتاتارسال پا. گره های هبردن انگشتان، همان استئوفیت های برجسته مفاصل اینترفالانژیال دیستال می باشند که مشخصاً در زنان دیده می شوند. به جز بی حرکتی کامل، هیچ راه پیشنهادهی دیگری برای جلوگیری یا متوقف کردن روند رو به رشد استئوآرتریت اولیه وجود ندارد. این بیماری ممکن است سال ها پایدار و ثابت بماند ولی معمولاً به کندی پیشرفت می کند. با گذشت زمان، تغییر شکل شدید مفصلی رخ داده ولی برخلاف آرتریت روماتوئید (بعداً مورد بحث قرار می گیرد)، به هم جوش خوردن مفاصل رخ نمی دهد. درمان معمولاً براساس علائم است و در موارد شدید مفصل تعویض می شود. ویژگی های مهم ریخت شناسی این دو بیماری به صورت مقایسه ای در شکل ۲۰-۱۷ نشان داده شده است.

آرتریت روماتوئید

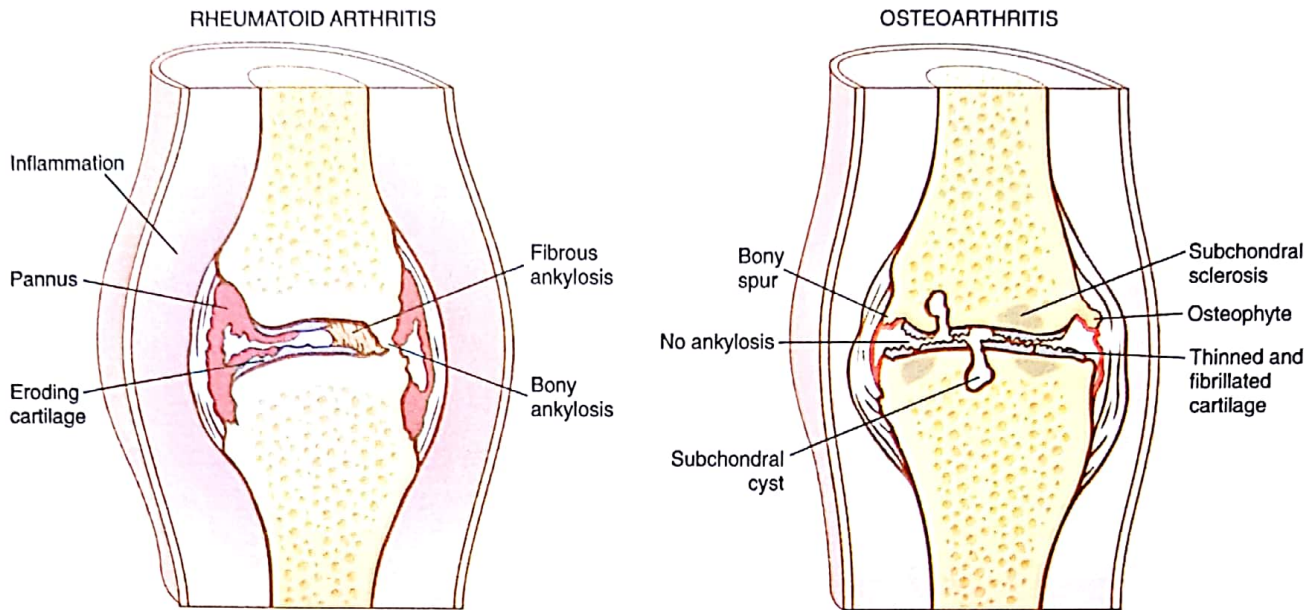
آرتریت روماتوئید (RA) یک بیماری التهابی مزمن سیستمیک است که بافت های متعدد را تحت تأثیر قرار می دهد ولی محل اصلی درگیری در مفاصل است. این بیماری یک سینوویت پرولیفراتیو غیرچرکی ایجاد می کند که به طور شایع به سمت تخریب غضروف مفصلی و استخوان زیرین پیشرفت می نماید و حاصل آن یک آرتریت ناتوان کننده است. در موارد درگیری خارج مفصلی مانند درگیری پوست، قلب، عروق خونی، عضلات و ریه ها، RA ممکن است شبیه SLE یا

دائماً بالای استروژن افزایش می یابد.

صرف نظر از عامل آغازگر، عدم تعادلی در بیان، فعالیت و انتقال پیام سیتوکاین ها و عوامل رشد وجود دارد که منجر به تخریب و از دست رفتن بستر می شود. مراحل اولیه استئوآرتریت با غضروف در حال دژنراسیون که حاوی آب بیشتر و پروتئوگلیکان کمتری است، مشخص می شود (جزء پروتئوگلیکان شادابی و خاصیت ارتجاعی را فراهم می آورد). شبکه کلاژنی نوع II نیز کاهش یافته است که احتمالاً در نتیجه کاهش تولید موضعی و افزایش تجزیه آن می باشد. آپوپتوز کندروسیت ها نیز افزایش می یابد و در کل، قدرت کششی و ارتجاعی غضروف کم می شود. در پاسخ به این تغییرات دژنراتیو، کندروسیت ها تکثیر یافته و سعی می کنند آسیب وارده را با ساختن کلاژن و پروتئوگلیکان جدید "ترمیم" نمایند. هر چند که این تغییرات ترمیمی در ابتدا همپای تغییرات تخریبی پیش می روند ولی در نهایت تغییرات بستر و از دست رفتن کندروسیت ها بر تغییرات ترمیمی غلبه می یابند.

سیر بالینی

استئوآرتریت یک بیماری بی سر و صدا است که در اغلب بیماران در دهه ۶ و ۷ آغاز می شود. علائم مشخصه آن عبارتند از درد عمقی و مبهم که با فعالیت بدتر می شود، خشکی صبحگاهی، کریپیتوس (احساس سایش و خالی شدن مفصل) و محدود شدن دامنه حرکات مفصل. استئوفیت ها در سوراخ های ستون فقرات می تواند باعث فشار بر روی ریشه های عصبی و ایجاد درد رادیکولر، اسپاسم عضلانی، آنروپی عضلانی و نقایص



شکل ۱۷-۲۰. مقایسه نمای ریخت‌شناسی آرتریت روماتوئید (RA) و استئوآرتریت.

اسکلرودرمی باشد.

RA وضعیت نسبتاً شایعی است و شیوع آن در حدود ۱ درصد می‌باشد. این بیماری در زنان ۳ تا ۵ برابر شایع‌تر از مردان بوده و حداکثر وقوع آن در دهه دوم تا چهارم است، اما هیچ سنی مصون نیست.

پاتورژن

RA یک بیماری خودایمنی است که حاصل برهمکنش‌های پیچیده و کمتر شناخته شده‌ای بین عوامل خطر ساز ژنتیکی، محیط و سیستم ایمنی می‌باشد. تغییرات آسیب‌شناختی عمدتاً ناشی از التهاب با واسطه سیتوکاین‌ها بوده و منبع اصلی سیتوکاین‌ها سلول‌های $CD4^+$ T هستند (شکل ۱۸-۲۰). بسیاری از بیماران علیه پپتیدهای سیتروکلین‌دار حلقوی (CCPs)، آنتی‌بادی تولید می‌کنند که احتمالاً در ایجاد ضایعات مفصلی دخالت دارد. CCPها از پروتئین‌هایی مشتق می‌شوند که در آنها ریشه‌های آرژنین پس از ترجمه به ریشه‌های سیتروکلین تبدیل می‌گردند. در RA، آنتی‌بادی علیه اشکال سیتروکلین فیبرینوژن، کلاژن نوع II، α -انولاز و وایمنتین بیشترین اهمیت را داشته و ممکن است کمپلکس‌های ایمنی را تشکیل دهند که در مفاصل رسوب می‌کنند. این آنتی‌بادی‌ها نشانگرهای تشخیصی بیماری بوده و ممکن است در آسیب بافتی نقش داشته باشند. همانند سایر بیماری‌های خودایمنی، در RA هم عوامل ژنتیکی و محیطی در از بین بردن تحمل نسبت به

آنتی‌ژن‌های خودی مشارکت دارند.

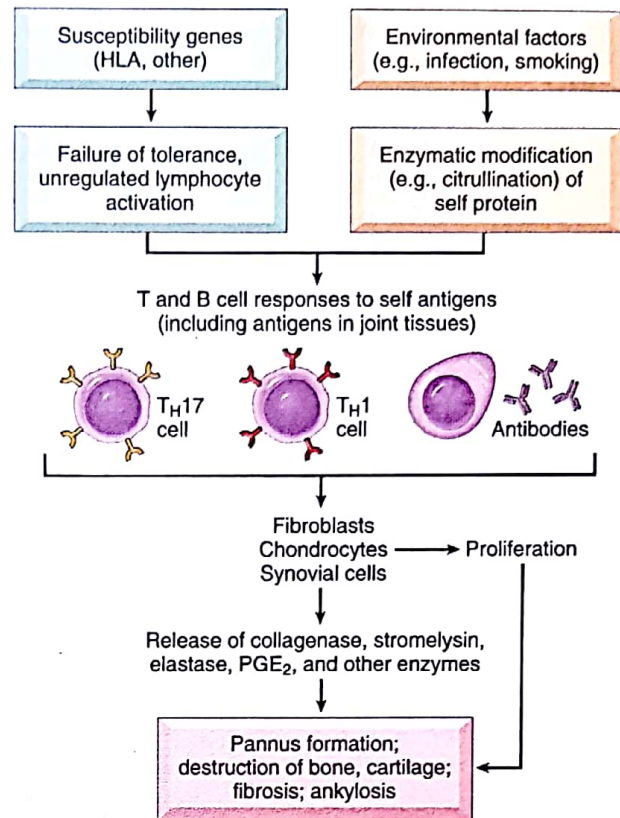
● **عوامل ژنتیکی:** تخمین زده می‌شود که ۵۰٪ از خطر ایجاد RA به عوامل ژنتیکی مربوط است. مستعدبودن برای RA به جایگاه HLA-DRB1 وابسته است. مطالعات اخیر در مورد پیوستگی و بررسی ارتباطات کل ژنوم تعداد زیادی از ژن‌های غیر HLA را شناسایی کرده است که پلی‌مورفیسم در آنها با RA ارتباط دارد. یک ارتباط قوی بین این بیماری و پلی‌مورفیسم در ژن PTPN22 وجود دارد. این ژن یک تیروزین فسفاتاز را کد می‌کند که احتمالاً فعال شدن سلول T را مهار می‌نماید.

● **عوامل محیطی:** بسیاری از عوامل عفونی که ممکن است آنتی‌ژن‌های آنها سلول‌های B یا T را فعال کنند، مطرح شده‌اند ولی نقش هیچکدام قطعی نیست. همانگونه که ذکر شد حداقل در ۷۰٪ بیماران خون حاوی آنتی‌بادی ضد CCP است که ممکن است در جریان التهاب تولید شده باشد. آزارهای التهابی و محیطی نظیر سیگار کشیدن و عفونت می‌توانند باعث سیتروکلین شدن برخی پروتئین‌های خودی شده و اپی‌توپ‌های جدیدی بسازند که واکنش‌های خودایمنی را شروع می‌کنند.

این چنین تصور می‌شود که بیماری، در فردی که دارای زمینه ژنتیکی است، با فعال شدن سلول‌های T کمکی $CD4^+$ در پاسخ به عامل ایجادگر التهاب مفصل (احتمالاً میکروبی یا بعضی آنتی‌ژن‌های خودی نظیر CCP) آغاز می‌شود (شکل ۱۸-۲۰). سلول‌های $CD4^+$ T_H1 و

درمان بیماری، حتی در بیماران مقاوم به سایر درمان‌ها، مشخص می‌شود.

از مشاهدات بالینی و تجربی چنین بر می‌آید که آنتی‌بادی‌ها نیز در این بیماری نقش دارند. نقش آنتی CCP قبلاً بیان شده است. حدود ۸۰ درصد بیماران اتوآنتی‌بادی سرمی ایمونوگلوبولین M (IgM) (و به میزان کمتری IgA) دارند که به قسمت Fc ایمونوگلوبولین G خود فرد متصل می‌شود. این اتوآنتی‌بادی‌ها را فاکتور روماتوئید (RF) می‌نامند که ممکن است با IgG خود فرد تشکیل کمپلکس ایمنی داده و در مفاصل و سایر بافت‌ها رسوب کرده و منجر به التهاب و تخریب بافت گردند. با این وجود نقش RF پاتوژنز ضایعات مفصلی یا خارج مفصلی اثبات نشده است. نکته جالب آنکه به نظر می‌رسد دو نوع آرتریت روماتوئید وجود دارد. یک نوع با حضور عامل روماتوئید و آنتی CCP مشخص می‌شود و در نوع دیگر این اتوآنتی‌بادی‌ها وجود ندارند.



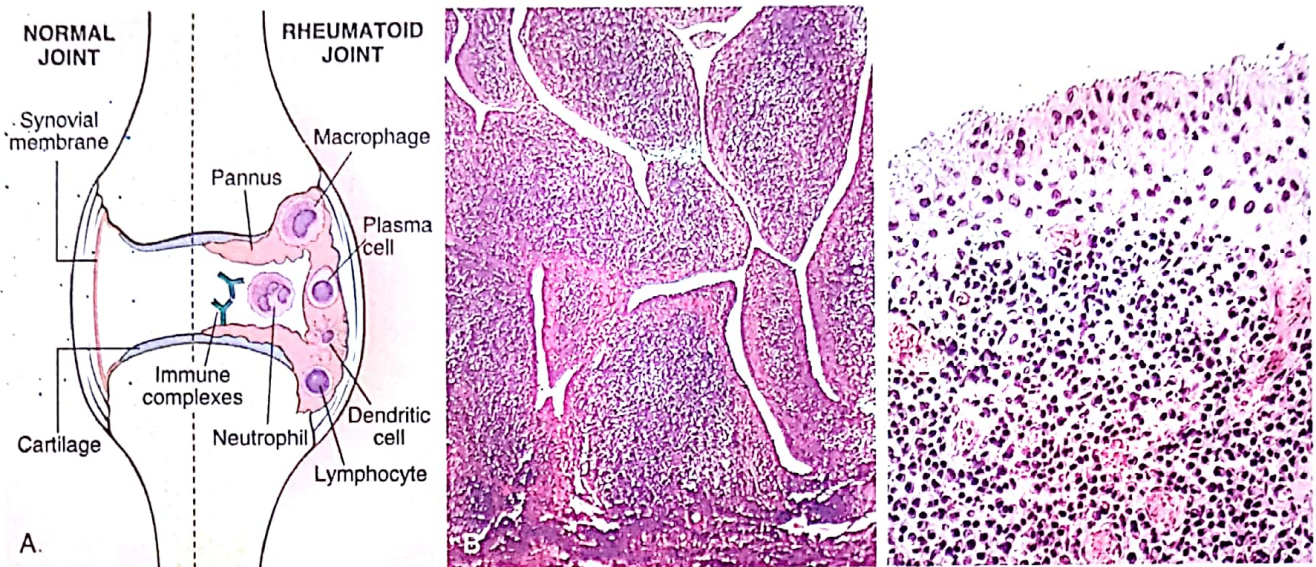
شکل ۱۸-۲۰. فرآیندهای عمده‌ای که در پاتوژنز آرتریت روماتوئید دخیل هستند.

ریخت‌شناسی

آرتریت روماتوئید باعث ایجاد طیف وسیعی از تغییرات ریخت‌شناسی می‌گردد که شدیدترین آنها در مفاصل رخ می‌دهد. RA به طور نمادین به صورت آرتریت سیستمیک، عمدتاً با درگیری مفاصل کوچک دست‌ها، پاها، مچ پاها، زانوها، مچ دست‌ها، آرنج‌ها و شانه‌ها تظاهر می‌کند. به طور معمول مفاصل بین انگشتی پروگزیمال و متاکارپوفالانژیال درگیر هستند و مفاصل بین انگشتی دیستال سالم می‌مانند. درگیری مفاصل محوری، در صورت وقوع، محدود به مهره‌های فوقانی گردن است. به طور مشابه درگیری مفصل هیپ نیز بسیار نادر است. از نظر بافت‌شناسی، مفاصل درگیر سینوویت پاپیلری مزمن را نشان می‌دهند که با موارد زیر مشخص می‌گردد:

- (۱) هیپرپلازی و تزاید سلول سینوئیل، (۲) ارتشاح متراکم سلول‌های التهابی اطراف عروقی (اغلب همراه با تشکیل فولیکول‌های لنفاوی) در سینوویوم، متشکل از سلول‌های T⁺CD4، پلاسماسل‌ها و ماکروفاژها (۳) افزایش واسکولاریته در اثر آنژیوژنز (۴) افزایش نوتروفیل‌ها و تجمع فیبرین در حال ارگانیزاسیون بر سطح سینوئیل و در فضای مفصل و (۵) افزایش فعالیت استئوکلاستی در استخوان زیرین که باعث سوراخ‌شدن سینوویوم و اروزیون استخوان اطراف مفصل می‌گردد. نمای کلاسیک شامل پانوس است که در اثر تزاید سلول‌های پوششی سینوئیل همراه با سلول‌های التهابی،

T_H17، لنفوسیت‌های B فعال، پلاسماسل‌ها و ماکروفاژها همراه با سایر سلول‌های التهابی در سینوویوم ملتهب یافت می‌شوند و در موارد شدید فولیکول‌های لنفاوی خوب شکل گرفته و دارای مراکز زایگر ممکن است وجود داشته باشند. سیتوکاین‌های متعددی از قبیل IL-1، IL-8، IL-6، TNF، IL-17 و اینترفرون - γ در مایع سینوئیل یافت شده‌اند. سیتوکاین‌های تولیدشده توسط سلول‌های T فعال، لکوسیت‌هایی نظیر ماکروفاژها را فرا می‌خوانند که محصولات آنها آسیب بافتی ایجاد می‌کند. به علاوه این سیتوکاین‌ها سلول‌های سینوئیل مقیم را فعال می‌نمایند تا آنزیم‌های پروتئولیتیک مثل کلاژناز را بسازند. چنین آنزیم‌هایی سبب تخریب غضروف، لیگامان‌ها و تاندون‌های مفاصل می‌شوند. افزایش فعالیت استئوکلاستی در مفاصل، در تخریب استخوان در آرتریت روماتوئید نقش دارد. این امر در اثر تولید لیگاند RANK (که سیتوکاینی از خانواده TNF است) توسط سلول‌های T فعال رخ می‌دهد. علی‌رغم وجود سیتوکاین‌های فراوانی که در جریان RA در مفصل تولید می‌شود، به نظر می‌رسد TNF نقش محوری ایفا می‌کند. این مسأله از تأثیر قابل توجه آنتاگونیست‌های TNF در

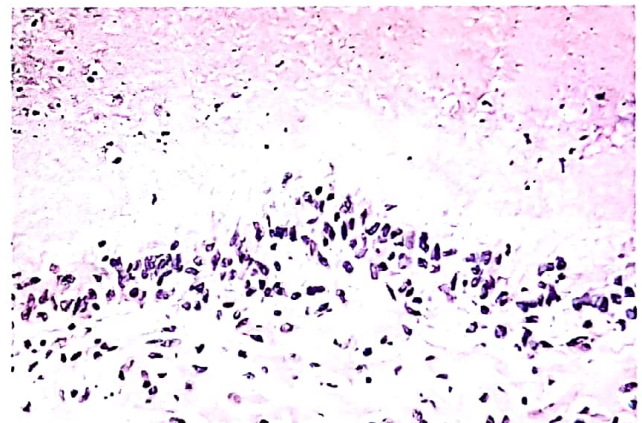


شکل ۱۹-۲۰. آرتریت روماتوئید. A. یک ضایعه مفصلی. B. سینوویوم نشان‌دهنده هیپرپلازی پاپیلری ناشی از ارتشاح التهابی متراکم می‌باشد. C. سینوویوسیت‌های هیپر تروفیه همراه با تعداد زیادی لنفوسیت و پلاسماسل در زیر آنها.

فضای مفصل را پر می‌کند و فیبروز و استخوانی شدن منجر به آنکیلوز دائمی می‌گردد. شاه‌علامت‌های رادیوگرافیک بیماری شامل افیوژن مفصل و استئوپنی مجاور مفصل همراه با آروزیون و باریک شدن فضای مفصلی و انهدام غضروف مفصلی است. تخریب تاندون‌ها، لیگامان‌ها، و کپسول مفاصل باعث تغییر شکل‌های مشخصه بیماری شامل انحراف رادیال مچ دست، انحراف اولنار انگشتان، و اختلالات فلکسیون - هیپراکستنسین انگشتان (دفورمیته گردن قو^(۱) و دفورمیته بوتونیه^(۲)) می‌گردد.

ندول‌های زیرجلدی روماتوئید در حدود یک چهارم بیماران بر روی سطح اکستانسور ساعد یا سایر نواحی تحت فشار مکانیکی دیده می‌شوند و به ندرت در ریه‌ها، طحال، قلب، آئورت و احشای دیگر مشاهده می‌گردند. ندول‌های روماتوئید توده‌های سفت، بدون درد، بیضی یا گرد، حداکثر به قطر ۲ سانتی‌متر می‌باشند. از نظر میکروسکوپی، این ندول‌ها با کانون مرکزی نکروز فیبرینوئید مشخص می‌گردند که توسط ردیفی^(۳) از ماکروفاژها که بافت گرانولاسیون و لنفوسیت‌ها آن را در بر گرفته‌اند، احاطه شده‌اند (شکل ۲۰-۲۰).

افراد دارای بیماری آروزیو شدید، ندول روماتوئید، و تیترا بالای عامل روماتوئید در معرض ابتلا به سندرم‌های واسکولیتی هستند. واسکولیت نکروزان حاد می‌تواند



شکل ۲۰-۲۰. ندول روماتوئید. ناحیه‌ای از کلاژن نکروبیوتیک که توسط ردیفی از هیستوسیت‌ها احاطه شده است.

بافت گرانولاسیون و بافت همبندی فیبری ایجاد می‌گردد. رشد بیش از حد بافت فوق چنان شدید است که غشای ظریف و معمولاً نازک سینوویالی، به زواید پرپشت، ادماتوو پرزمانندی (ویلوس) تبدیل می‌گردد (شکل ۱۹A-C-۲۰). در موارد گرفتاری التهابی کامل مفصل، معمولاً ادم بافت نرم اطراف مفصل ایجاد می‌شود که مشخصه کلاسیک آن در ابتدا تورم دوکی شکل مفاصل بین انگشتی پروگزیمال است. با پیشرفت بیماری، غضروف مفصلی مجاور پانوس، خورده شده و به مرور زمان تقریباً از بین می‌رود. استخوان زیرین نیز ممکن است گرفتار و دچار خوردگی شود. نهایتاً پانوس

1- Swan-neck deformity

2- Boutonniere deformity

3- palisade

ژنتیکی می باشد. این اختلالات اتیولوژی نامشخصی دارند و براساس تظاهراتشان به انواع الیگوآرتیکولار، پلی آرتیکولار و سیستمیک (بیماری Still) تقسیم بندی می شوند. اغلب، مفاصل بزرگ درگیر هستند و علائم و نشانه هایی نظیر تورم، گرمی، درد و از دست دادن عملکرد مفصل قبل از سن ۱۶ سالگی آغاز شده و بیش از ۶ هفته پایدار می ماند. تظاهرات التهابی خارج مفصلی مانند یووئیت ممکن است وجود داشته باشد. عوامل خطر شایع شامل استعداد ژنتیکی (مانند انواع خاصی از HLA و ژن PTPN22) و احتمالاً عفونت می باشد. همانند RA در بزرگسالان احتمالاً فعال شدن سلول های T_H1 و T_H17 در پاتوژنز بیماری دخیلند. اینها سبب فعال شدن سلول های B، ماکروفاژها و فیبروبلاست ها و تولید آنتی بادی ها و انواع سیتوکاین ها نظیر TNF، IL-1 و IL-6 می شوند و در نهایت به تخریب ساختارهای مفصلی می انجامند.

اسپوندیلوآرتروپاتی های سرونگاتیو

ویژگی های بالینی، ریخت شناسی، و ژنتیکی باعث افتراق این اختلالات از RA و سایر آرتریت ها شده است. اسپوندیلوآرتروپاتی ها با ویژگی های زیر مشخص می گردند:

- تغییرات آسیب شناختی که در محل اتصالات لیگامانی به استخوان و نه در سینوویوم آغاز می گردد.
- درگیری مفاصل ساکروایلیاک همراه یا بدون آرتریت مفاصل محیطی
- فقدان عامل روماتوئید (که نام اسپوندیلوآرتروپاتی "سرونگاتیو" به همین معنی است).
- ارتباط با HLA-B₂₇

این گروه از اختلالات شامل زیر گروه های بالینی است که سرده شده آنها اسپوندیلیت آنکیلوزان می باشد. موارد دیگر شامل سندرم رایتز، آرتریت پسوریاتیک، اسپوندیلیت همراه با بیماری های التهابی روده و آرتروپاتی های واکنشی ناشی از عفونت (با گونه های یرسینیا، شینگلا، سالمونلا، هلیکوباکتر، یا کمپیلوباکتر) است. خصوصیت مشترک تمام این اختلالات ساکروایلیت می باشد. این اختلالات براساس درگیری دسته خاصی از مفاصل محیطی و نیز تظاهرات خارج مفصلی از یکدیگر افتراق می یابند (به طور مثال یورتریت [التهاب پیشابراه] کونژنکتیویت [التهاب ملتحمه]، و یووئیت و ویژگی های سندرم رایتز هستند). هر چند در اکثر اسپوندیلوآرتروپاتی های سرونگاتیو عامل محرک عفونی و مکانیسم های ایمنی مطرح می باشند، ولی پاتوژنز آنها هنوز نامعلوم است.

شریان های کوچک یا بزرگ را درگیر کند. درگیری سرورزی ممکن است به صورت پلوریت یا پریکاردیت فیبرینو یا هر دو تظاهر نماید. پارانشیم ریه ممکن است در اثر فیروز بینایی پیش رونده، آسیب ببیند. تغییرات چشمی از قبیل یووئیت و کراتوکونژنکتیویت (مشابه سندرم شوگرن، فصل ۴) نیز ممکن است در بعضی موارد قابل توجه باشد.

ویژگی های بالینی

هر چند RA اصولاً یک آرتریت چند مفصلی قرینه است، ولی ممکن است علائم عمومی مانند ضعف، بی حالی و تب خفیف نیز وجود داشته باشد. بسیاری از تظاهرات سیستمیک بر اثر همان میانجی هایی است که باعث التهاب مفصل می شوند (به طور مثال، IL₁ و TNF). آرتریت در ابتدا به صورت موزیانه و با درد و خشکی مفاصل به خصوص در هنگام صبح آغاز می شود. با پیشرفت بیماری، مفصل بزرگ شده، حرکت مفصلی محدود می گردد و با گذشت زمان آنکیلوز کامل روی می دهد. درگیری واسکولیتی اندام ها ممکن است منجر به پدیدۀ رینود و زخم های مزمن اندام تحتانی گردد. چنین درگیری چند سیستمی باید از SLE، اسکلوئودرمی، پلی میوزیت، درماتومیوزیت و بیماری لایم و هم چنین اشکال دیگر آرتریت افتراق داده شود. مواردی که به تشخیص درست کمک می کند عبارتند از: ۱) یافته های رادیوگرافیک ویژه، ۲) مایع سینوویال استریل و کدر با کاهش ویسکوزیته، کاهش تشکیل لخته موسین و نوتروفیل های حاوی آنکلوژیون و ۳) آنتی CCP و عامل روماتوئید (۸۰ درصد بیماران).

سیر بالینی RA به شدت متغیر است. در تعداد کمی از بیماران، بیماری ممکن است پایدار شده و یا حتی پسرفت نماید. اکثریت باقی مانده سیر مزمن همراه با دوره های فروکش و عود بیماری را در پیش می گیرند. به صورت طبیعی، بیماری بعد از ۱۵-۱۰ سال منجر به تخریب پیش رونده مفصل و ناتوانی می گردد. هر چند که با پیشرفت های اخیر در درمان شامل درمان تهاجمی در مراحل اولیه RA و معرفی عوامل بیولوژیک بسیار مؤثر که آنتاگونیست TNF می باشند، نتیجه بیماری به صورت برجسته بهبود یافته است. RA علت مهم آمیلوئیدوز واکنشی (فصل ۴) است که در ۵ تا ۱۰ درصد این بیماران به خصوص در موارد طولانی و شدید بیماری روی می دهد.

آرتریت روماتوئید جوانان

آرتریت روماتوئید جوانان (JRA) یک بیماری واحد نیست بلکه گروهی از اختلالات چندعاملی متشکل از اجزاء محیطی و

جدول ۲۰-۳. طبقه‌بندی نقرس

نقص متابولیک		گروه بالینی
نقرس اولیه (۹۰٪ موارد)		نقایص آنزیمی ناشناخته (۸۵ تا ۹۰ درصد موارد)
تولید بیش از حد اسید اوریک		
دفع طبیعی (در اکثر موارد)		
افزایش دفع (موارد اندک)		
دفع کمتر از حد طبیعی به همراه تولید طبیعی		
تولید بیش از حد اسید اوریک		نقایص آنزیمی شناخته شده مثل کمبود نسبی HGPRT (نادر)
نقرس ثانویه (۱۰٪ موارد)		همراه با افزایش بازچرخش اسید نوکلئیک (مثل لوسمی)
تولید بیش از حد اسید اوریک همراه با افزایش دفع ادراری آن		بیماری کلیوی مزمن
کاهش دفع اسید اوریک همراه با تولید طبیعی آن.		خطاهای مادرزادی متابولیسم
تولید بیش از حد اسید اوریک همراه با افزایش دفع ادراری، مثل کمبود کامل HGPRT (سندرم لاش نیهان)		

HGPRT: هیپوگزانتین گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز.

نقرس

سینوویوم و مایع سینوویال مشخص می‌شود. کریستال‌های بلند، نازک و سوزنی‌شکل مونوسدیم اورات معمولاً در سیتوپلاسم نوتروفیل‌ها و نیز به صورت مجموعه‌های کوچکی در سینوویوم دیده می‌شوند. سینوویوم ادماتو و محتقن بوده و حاوی سلول‌های التهابی تک‌هسته‌ای پراکنده‌ای است. به دنبال فروکش کردن اپیزود کریستالی شدن و حل شدن مجدد کریستال‌ها، حمله فروکش می‌کند.

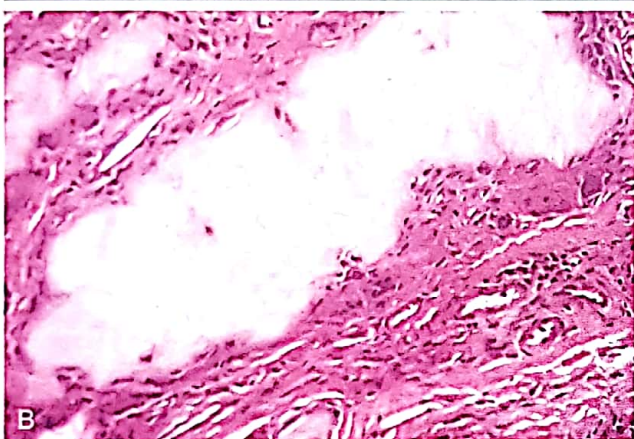
آرتریت توفوسی مزمن از رسوب مکرر کریستال‌های اورات در طی حملات حاد بیماری ایجاد می‌شود. اورات به شدت سطح مفصلی را تخریب کرده و ایجاد رسوبات قابل مشاهده در سینوویوم می‌نماید (شکل ۲۱-۲۰A). سینوویوم به واسطه سلول‌های التهابی دچار هیپرپلازی، فیبروز و افزایش ضخامت شده و ایجاد پانوسی می‌کند که غضروف زیرین را تخریب کرده و باعث خوردگی استخوان مجاور مفصل می‌گردد. در موارد شدید، به هم جوش خوردگی (انکیلوز) فیبروزی یا استخوانی رخ داده و باعث از بین رفتن عملکرد مفصل می‌شود.

توفوس‌ها پاتوگنومونیک نقرس می‌باشند. توفوس‌ها، تجمعات بزرگ کریستال‌های اورات بوده و توسط واکنش التهابی شدید حاوی لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های غول‌آسای جسم خارجی احاطه شده‌اند که سعی می‌کنند توده‌های کریستالی را دربر بگیرند (شکل ۲۱-۲۰B). توفوس‌ها در غضروف مفصلی، لیگامان‌ها، تاندون‌ها و بافت نرم دور مفاصل مثل لاله گوش، غضروف‌های بینی و پوست نوک انگشتان دیده می‌شوند. توفوس‌های سطحی می‌توانند

نقرس حدود ۱٪ جمعیت را مبتلا می‌کند و تمایل بیشتری برای درگیری مردان نشان می‌دهد. این بیماری در اثر مقادیر افزایش یافته اسید اوریک (محصول نهایی متابولیسم پورین) در بافت‌ها و مایعات بدن ایجاد می‌شود. کریستال‌های مونوسدیم اورات حاصل از مایعات فوق‌اشباع بدن رسوب کرده و یک واکنش التهابی حاد را برمی‌انگیزند. مشخصه این بیماری حملات مکرر آرتریت حاد است که گاهی اوقات با تشکیل تجمعات بلوری بزرگی به نام توفوس و تغییر شکل مزمن و دائمی مفاصل همراه می‌باشد. گرچه سطح بالای اسید اوریک، جزء الزامی نقرس است، ولی تمامی این افراد به نقرس مبتلا نمی‌شوند و عوامل ژنتیکی و محیطی نیز در پاتوژنز آن نقش دارند. به طور سنتی نقرس را به دو شکل اولیه و ثانویه که به ترتیب شامل ۹۰٪ و ۱۰٪ بیماران می‌باشند، تقسیم می‌کنند (جدول ۳-۲۰). در نقرس اولیه یا علت اصلی آن ناشناخته است یا (در موارد کمتری) به دلیل یک نقص ذاتی متابولیسم هیپراوریسمی ایجاد می‌گردد. در نقرس ثانویه علت هیپراوریسمی شناخته شده است ولی نقرس لزوماً اختلال بالینی اصلی یا حتی غالب نمی‌باشد.

ریخت‌شناسی

تظاهرات اصلی ریخت‌شناسی نقرس عبارتند از آرتریت حاد، آرتریت توفوسی مزمن، حضور توفوس در قسمت‌های مختلف و نفروپاتی نقرسی. آرتریت حاد با ارتشاح متراکم نوتروفیلی به داخل



شکل ۲۰-۲۱. نقرس (A). انگشت شست پای قطع شده که حاوی توفوس های سفیدی است که مفصل و بافت نرم را مبتلا کرده است. (B) تصویر میکروسکوپی توفوس نقرسی. تجمع بلورهای اورات حل شده که توسط فیبروبلاست های واکنشی، سلول های التهابی تک هسته ای و سلول های غول آسا احاطه شده است، دیده می شود.

اورات (مثلاً تخریب سریع سلول ها در جریان شیمی درمانی برای لنفوم یا لوسمی) یا کاهش دفع (نارسایی مزمن کلیوی) یا هر دو مورد رخ می دهد. کاهش دفع اورات ممکن است به وسیله داروهای از قبیل دیورتیک های تیازیدی (احتمالاً به دلیل اثرات آنها بر روی انتقال توبولی اسید اوریک) نیز ایجاد شود. صرف نظر از علت آن، افزایش سطح اسید اوریک در خون و سایر مایعات بدن (مثل سینوویوم) باعث رسوب بلورهای مونوسدیم اورات می گردد. این امر باعث شروع زنجیره ای از وقایع شده که در نهایت به آسیب مفصلی منجر می شود (شکل ۲۰-۲۲). به نظر می رسد که کریستال های اورات مستقیماً سیستم کمپلمان را فعال می کنند و منجر به تولید واسطه های کموتاکتیک و پیش التهابی می گردند.

1- De novo pathway

2- Salvage pathway

باعث ایجاد زخم های بزرگی در پوست روی توفوس ها گردند. نفروپاتی نقرسی شامل چندین عارضه متفاوت کلیوی ناشی از رسوب اورات شامل ایجاد توفوس هایی در مدولای کلیه، رسوبات داخل توبولی یا کریستال های آزاد اسید اوریک و سنگ های کلیوی است. عوارض ثانویه از قبیل پیلونفریت مخصوصاً در صورت وجود انسداد ادراری ممکن است رخ دهد.

پاتوژنز

سطوح بالای اسید اوریک می تواند به دلیل افزایش تولید اسید اوریک، کاهش دفع یا هر دو مورد باشد (جدول ۳-۲۰). بیشتر موارد نقرس با افزایش اولیه تولید اسید اوریک مشخص می شوند. در تعداد کمتری از بیماران، میزان تولید اسید اوریک طبیعی بوده و هیپراوریسمی، ناشی از کاهش دفع کلیوی اورات است. جهت تفهیم این عوامل، به مرور مختصر روند ساخته شدن و دفع طبیعی اسید اوریک می پردازیم.

● **ساخت اسید اوریک.** اسید اوریک محصول نهایی متابولیسم پورین بوده و در نتیجه افزایش تولید اورات نشان دهنده نوعی ناهنجاری در تولید نوکلئوتیدهای پورینی می باشد. تولید نوکلئوتیدهای پورینی از طریق دو مسیر متفاوت ولی مرتبط انجام می شود: مسیر اولیه و مسیر باز یافتی.

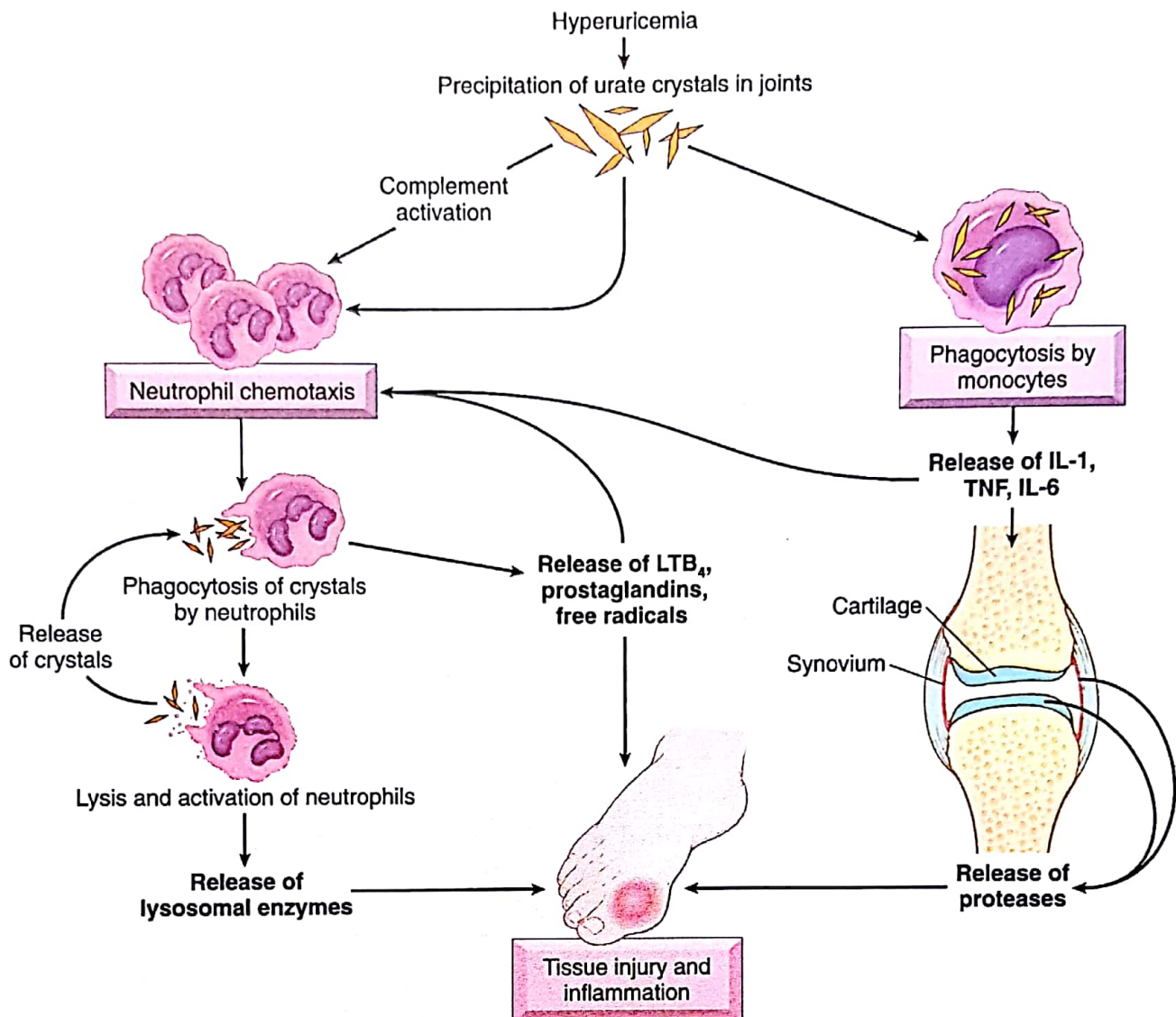
● **مسیر اولیه^(۱)** به منظور ساخت نوکلئوتیدهای پورینی از پیش سازهای غیرپورینی، مورد استفاده قرار می گیرد.

● **مسیر باز یافتی^(۲)** به منظور ساخت نوکلئوتیدهای پورینی از بازهای پورینی آزاد مشتق از رژیم غذایی و یا کاتابولیسم اسیدهای نوکلئیک و نوکلئوتیدهای پورینی، مورد استفاده قرار می گیرد.

● **دفع اسید اوریک.** اسید اوریک موجود در گردش خون، آزادانه به وسیله گلوبولین ها فیلتر شده ولی کاملاً توسط لوله پروگزیمال کلیوی بازجذب می شود. در نهایت بخش اندکی از اورات بازجذبی، توسط نفرون دیستال ترشح شده و به داخل ادرار دفع می شود.

هر چند که علت ساخته شدن بیش از حد اسید اوریک در نقرس اولیه در بیشتر موارد ناشناخته است ولی در موارد نادری، نقایص آنزیمی قابل شناسایی وجود دارد. به عنوان مثال، فقدان کامل HGPRT (آنزیمی ضروری برای مسیر باز یافتی) باعث سندرم لش - نیهان می شود.

در نقرس ثانویه، هیپراوریسمی به دلیل افزایش تولید



شکل ۲۰-۲۲. پاتوژنز آرتریت نقرسی حاد. IL: اینترلوکین، LTB₄: لکوترین B₄، TNF: عامل نکروز توموری.

(مثل کلاژناز) آزاد نمایند که آسیب بافتی را تشدید می‌کنند. آرتریت حاد ایجاد شده حتی در صورت عدم درمان، معمولاً در طی چند روز تا چند هفته بهبود می‌یابد. حملات مکرر می‌تواند باعث آسیب دائمی شوند که در آرتریت توفوسی مزمن دیده می‌شود.

ویژگی‌های بالینی

نقرس در مردان نسبت به زنان شایع‌تر است و معمولاً قبل از ۳۰ سالگی علامت‌دار نمی‌شود. عوامل خطر ساز این بیماری عبارتند از: چاقی، مصرف بیش از حد الکل، مصرف غذاهای غنی از پورین، دیابت، سندرم متابولیک و نارسایی کلیه. پلی‌مورفیسم در

ماکروفاژها، کریستال‌ها را فاگوسیتوز کرده و حسگرهای داخل سلولی به نام اینفلامازوم (فصل ۲) آنها را شناسایی می‌کنند. اینفلامازوم‌ها فعال شده و تولید سیتوکاین IL-1 را تحریک می‌نمایند. IL-1 یک واسطه التهاب است و باعث تجمع موضعی نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها در مفاصل و غشاءهای سینوویال می‌شود. این سلول‌ها فعال می‌شوند و سبب آزادسازی واسطه‌های دیگر از جمله کموکاین‌ها، سایر سیتوکاین‌ها، رادیکال‌های آزاد سمی و لکوترین‌ها به ویژه لکوترین B₄ می‌گردند. همچنین نوتروفیل‌های فعال شده آنزیم‌های مخرب لیزوزومی را رها می‌سازند.

سایتوکاین‌ها، همچنین می‌توانند مستقیماً سلول‌های سینوویال و سلول‌های غضروفی را فعال کرده تا پروتئازهای

دیسک‌های بین‌مهره‌ای و سطوح مفصلی ظاهر می‌شوند. هنگامی که این رسوبات به حد کافی بزرگ شوند، پاره شده و واکنش التهابی را القاء می‌کنند. نقرس کاذب معمولاً اولین بار در ۵۰ سالگی یا بالاتر تظاهر کرده و با افزایش سن، شیوع بیشتری می‌یابد به طوری که در ۳۰ تا ۶۰ درصد افراد ۸۵ ساله یا مسن‌تر دیده می‌شود. هیچ برتری جنسیتی یا نژادی وجود ندارد.

هر چند که مسیرهایی که باعث تولید کریستال می‌شوند، شناخته نشده‌اند ولی احتمالاً افزایش تولید یا کاهش تخریب پیروفسفات باعث تجمع این ماده شده و در نهایت پیروفسفات به همراه کلسیم در بستر اطراف کندروسیت‌ها به صورت کریستال در می‌آید. جهش در یک کانال عرض غشایی انتقال پیروفسفات با یک نوع نادر خانوادگی از این بیماری در ارتباط است که در آن، کریستال‌ها نسبتاً در اوایل زندگی ایجاد شده و استئوآرتریت شدیدی را ایجاد می‌کنند.

قسمت اعظم اختلالات مفصلی در نقرس کاذب ناشی از فراخوانی و فعال شدن سلول‌های التهابی بوده و مشابه نقرس است (مطلب قبلی). علائم بالینی می‌تواند چند روز تا چند هفته طول کشیده و درگیری مفصل ممکن است تک‌مفصلی یا چند مفصلی باشد. شایع‌ترین محل‌های ابتلا عبارتند از زانو، مچ دست، آرنج، شانه و مچ پا. در نهایت حدود ۵۰٪ بیماران دچار آسیب شدید مفصلی می‌شوند. درمان حمایتی است و هیچ درمان شناخته شده‌ای جهت جلوگیری یا کندکردن تشکیل کریستال‌ها وجود ندارد.

آرتریت عفونی

هر نوع میکروارگاناسمی می‌تواند در جریان انتشار هماتوزن در مفصل جای گیرد. ساختمان‌های مفصلی می‌توانند با تلقیح مستقیم یا انتشار مجاورتی از یک استئومیلیت یا آبسهٔ بافت نرم مبتلا شوند. آرتریت عفونی به دلیل تخریب سریع مفصل و ایجاد تغییر شکل دائمی یک بیماری جدی محسوب می‌شود.

آرتریت چرکی

باکتری‌ها در جریان باکتری می‌توانند به مفاصل انتشار یابند. عفونت مفصل با چنین میکروارگاناسم‌هایی تقریباً همیشه باعث آرتریت چرکی می‌شود. هر باکتری می‌تواند مسبب آرتریت عفونی باشد ولی هموفیلوس آنفولانزا در بچه‌های کوچکتر از ۲ سال و استافیلوکوک طلایی در بچه‌های بزرگتر و بالغین و گونوکوک در اواخر نوجوانی و اوایل بزرگسالی شیوع بیشتری دارند. مبتلایان به کم‌خونی سلول داسی در تمام سنین مستعد عفونت با سالمونلا می‌باشند. هر دو جنس به صورت برابر مبتلا

ژن‌های دخیل در نقل و انتقال و هومئوستاز اورات نظیر URAT1 و GLUT9 نیز با هیپراوریسمی و نقرس در ارتباطند. به صورت کلاسیک چهار مرحله برای بیماری شرح داده شده است: (۱) هیپراوریسمی بدون علامت، (۲) آرتریت نقرسی حاد، (۳) نقرس «بین‌حمله‌ای» و (۴) نقرس توفوسی مزمن. هیپراوریسمی بدون علامت در حوالی بلوغ در مردان و بعد از یائسگی در زنان دیده می‌شود. بعد از چندین سال، آرتریت حاد با شروع ناگهانی درد شدید مفصل همراه با قرمزی و گرمی موضعی ظاهر می‌گردد. علائم سرشتی به جز تب خفیف احتمالی، نامعمول هستند. در اکثریت موارد حملهٔ اول بیماری یک مفصل را مبتلا می‌نماید. در ۵۰٪ موارد اولین مفصل متاتارسوفالانژیال (انگشت شست پا) و در ۹۰٪ موارد روی پا، مچ پا، پاشنه یا مچ دست مبتلا می‌شود. آرتریت نقرسی حاد در صورت عدم درمان ساعت‌ها تا هفته‌ها طول می‌کشد ولی به تدریج کاملاً بهبود یافته و بیمار وارد مرحله بدون علامت بین حمله‌ای می‌شود. گرچه بعضی افراد خوش‌شانس هرگز حملهٔ دیگری را تجربه نخواهند کرد ولی اغلب بیماران در طی چند ماه تا چند سال حملهٔ دومی خواهند داشت. در غیاب درمان مناسب، فاصله بین حملات کوتاه‌تر شده و معمولاً چندین مفصل مبتلا می‌شوند. اغلب بعد از یک دهه از شروع بیماری، علائم دیگر به طور کامل بعد از هر حمله بهبود نیافته و بیماری به سمت نقرس توفوسی مزمن پیشرفت می‌کند. در این مرحله، تصاویر رادیوگرافی، خوردگی مشخص استخوان مجاور مفصل به دلیل رسوب کریستال‌ها و از بین رفتن فضای مفصلی را نشان می‌دهند. پیشرفت در نهایت باعث بیماری شدید و ناتوان کننده می‌شود. تظاهرات کلیوی نقرس به صورت کولیک کلیوی ناشی از عبور سنگریزه و سنگ تظاهر کرده ولی می‌تواند به نفروپاتی مزمن نقرسی نیز تبدیل شود. حدود ۲۰٪ مبتلایان به نقرس مزمن به دلیل نارسایی کلیوی فوت میشوند.

داروهای متعددی برای متوقف کردن یا پیشگیری از ایجاد حملات حاد آرتریت و حرکت دادن رسوبات توفوسی وجود دارد. استفاده از آنها از آن جهت دارای اهمیت است که بسیاری از جنبه‌های نقرس به مدت زمان و شدت هیپراوریسمی بستگی دارد. در کل نقرس باعث کوتاه‌شدن عمر بیمار نمی‌شود ولی به شدت کیفیت زندگی او را مختل می‌کند.

نقرس کاذب

نقرس کاذب را گاهی کندروکلسینوز یا به طور رسمی‌تر بیماری رسوب کریستال‌های پیروفسفات کلسیم می‌نامند. رسوبات کریستالی ابتدا در ساختارهای حاوی غضروف نظیر منیسک‌ها،

شدید به مفاصل بزرگ، و آسفالت خفیف تا ناتوان‌کننده می‌شود. آرتریت لایم در ۶۰ تا ۸۰ درصد بیماران درمان نشده دیده می‌شود و نمای غالب بیماری دیررس می‌باشد. آرتریت ممکن است با واسطه پاسخ ایمنی بر ضد آنتی‌ژن‌های بورلیا که با پروتئین‌های موجود در مفاصل واکنش متقاطع می‌دهند، رخ دهد. البته سازوکار دقیق آن هنوز ناشناخته است. این بیماری تمایل دارد مهاجر بوده و دوره‌های عود و بهبودی داشته باشد. بیشتر، مفاصل بزرگ مخصوصاً زانو، شانه، آرنج و مچ پا (به ترتیب شیوع)، مبتلا می‌شوند. از نظر بافت‌شناسی، سینوویت پاپیلاری مزمن همراه با هیپرپلازی سینوویوسیت‌ها، رسوب فیبرین، ارتشاح سلول‌های تک‌هسته‌ای و ضخیم‌شدن پوست پیازی جدار سرخرگ‌ها دیده می‌شود. در موارد شدید، ریخت‌شناسی کاملاً مشابه آرتریت روماتوئید می‌شود. فقط در ۲۵٪ موارد، رنگ‌آمیزی نقره ارگانیسم‌های پراکنده را نشان می‌دهد و تشخیص بیماری لایم معمولاً براساس تابلوی بالینی شامل شرح حال بیمار و/یا بررسی‌های سرولوژیک مربوطه داده می‌شود. آرتریت مزمن همراه با تشکیل پانوس و تغییر شکل‌های دائمی در یک بیمار از هر ۱۰ بیمار روی می‌دهد.

می‌شوند، البته به جز در مورد آرتریت گونوکوک‌ی که بیشتر در زنانی که از نظر جنسی فعال هستند، دیده می‌شود. در این گروه، مبتلایان به کمبود پروتئین‌های خاص کمپلمان (C5، C6 و C7) بسیار مستعد ابتلا به عفونت‌های گونوکوک‌ی منتشر از جمله آرتریت می‌باشند.

به صورت کلاسیک، بیماری با شروع ناگهانی درد، قرمزی و تورم مفصل همراه با محدودیت حرکت تظاهر می‌نماید. تب، لوکوسیتوز و افزایش ESR معمولاً دیده می‌شوند. سیر بیماری در جریان عفونت‌های گونوکوک‌ی اغلب تحت حاد است. در ۹۰٪ آرتریت‌های چرکی غیرگونوکوک‌ی، عفونت فقط یک مفصل را مبتلا می‌کند (معمولاً زانو). بعد از زانو، به ترتیب هیپ، شانه، آرنج، مچ دست و مفصل استرونوکلاویکولار مفاصل شایعی هستند. آسپیراسیون مایع مفصلی به صورت نمادین چرکی بوده و امکان شناسایی عامل مسبب بیماری را فراهم می‌نماید.

آرتریت لایم

بیماری لایم بر اثر عفونت با اسپیروکت بورلیا بورگدورفری که توسط کنه‌های گوزنی مجموعه *Ixodes ricinus* منتقل می‌شود، ایجاد می‌گردد. نام این بیماری از نام شهری که بیماری برای اولین بار در ۱۹۷۰ در آنجا توصیف شد، گرفته شده است. سالانه بیش از ۲۰۰۰۰ مورد بیماری گزارش می‌شود و در واقع شایع‌ترین بیماری منتقل شونده از طریق بندپایان در ایالات متحده می‌باشد. همانند یک بیماری اسپیروکتی مهم دیگر (سیفلیس)، بیماری لایم اعضای مختلفی را مبتلا کرده و در شکل کلاسیک خود معمولاً سه مرحله متوالی را طی می‌کند. در مرحله ۱ اسپیروکت‌های بورلیا در محل گزش کنه تکثیر یافته و باعث ایجاد منطقه قرمز در حال گسترشی می‌شوند که اغلب یک مرکز سفت یا رنگ‌پریده دارد. این ضایعه پوستی اریتم مزمن مهاجر^(۱) نامیده می‌شود و ممکن است با تب و لنفادنوپاتی همراه باشد ولی معمولاً در عرض چند هفته محو می‌شود. در مرحله ۲ (مرحله انتشار ابتدایی)، اسپیروکت‌ها از طریق خون منتشر شده و باعث ایجاد ضایعات پوستی حلقوی ثانویه، لنفادنوپاتی و درد مهاجر مفاصل و عضلات، آریتمی قلبی و مننژیت، اغلب همراه با درگیری اعصاب جمجمه‌ای می‌گردند. در این مرحله از بیماری، آنتی‌بادی‌هایی (معمولاً هم IgG و هم IgM) علیه آنتی‌ژن‌های بورلیا در سرم ظاهر می‌شوند که اهمیت تشخیصی دارند. تعدادی از اسپیروکت‌ها از پاسخ سلول T و آنتی‌بادی میزبان فرار کرده و در سیستم عصبی مرکزی یا در داخل سلول‌های اندوتلیال مخفی می‌شوند. در مرحله ۳ (مرحله انتشار دیررس)، که ۲ تا ۳ سال بعد از گزش اولیه رخ می‌دهد ارگانیسم بورلیایی لایم باعث ایجاد آرتریت مزمن و گاهی آسیب

خلاصه

آرتریت

- استئوآرتریت (بیماری دژنراتیو مفصل) شایع‌ترین بیماری مفصلی است. این بیماری عمدتاً یک اختلال دژنراتیو غضروف مفصلی ناشی از غلبه تخریب ماتریکس بر تولید آن می‌باشد. التهاب یک پدیده ثانویه است. در اکثریت موارد هیچ علت تسریع‌کننده واضحی به جز افزایش سن وجود ندارد. تولید موضعی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و سایر واسطه‌ها (TNF، IL-1 و اکسید نیتریک)، ممکن است در پیشرفت تخریب مفصل دخیل باشند.
- آرتریت روماتوئید (RA) یک بیماری التهابی خودایمنی مزمن است که عمدتاً مفاصل (به ویژه مفاصل کوچک) را مبتلامی‌کند ولی می‌تواند بافت‌های متعددی را درگیر سازد. RA در اثر یک پاسخ خودایمنی علیه آنتی‌ژن‌های خودی نظیر پروتئین‌های سیتروکلین دار ایجاد می‌شود و سبب واکنش سلول‌های T همراه با تولید سیتوکاین‌ها می‌گردد. این سیتوکاین‌ها، فاگوسیت‌ها را فعال کرده و تکثیر سلول‌های سینه‌ویال را تحریک می‌نمایند (سینوویت). سیتوکاین TNF نقشی محوری بر عهده دارد و آنتاگونیست‌های ضد TNF مزایای بالینی بسیاری دارند.

با گانگلیون های سیستم عصبی ندارند.

فتق سینوویوم از طریق کپسول مفصلی یا بزرگ شدن شدید یک بورس می تواند باعث ایجاد یک کیست سینوویال گردد. نمونه خوب آن کیست بیکر^(۱) است که در حفره پوپلیته دیده می شود.

تومور سلول غول آسای تنوسینوویال

تومور سلول غول آسای تنوسینوویال (TGCT) یک نام کلی برای چندین نئوپلاسم خوش خیم سینوویوم می باشد که با هم ارتباط نزدیکی دارند. گرچه در گذشته آنها را تکثیر واکنشی به حساب می آوردند (و به همین دلیل سینوویت نامیده می شدند) ولی این ضایعات به طور ثابتی با یک جابجایی اکتسابی (1;2) که پیش برنده^(۲) ژن کلاژن 6A3 را به توالی کدکننده عامل رشد M-CSF ملحق می کند، همراهی دارند. مثال های کلاسیک آن عبارتند از سینوویت ویلونودولار پیگمانته^(۳) (PVNS) با درگیری سینوویوم مفاصل و تومور سلول غول آسای غلاف تاندونی^(۴) (GCT). هر دو این ضایعات در افراد دهه ۲ تا ۴، بدون برتری جنسی دیده می شوند.

ریخت شناسی

در نمای ظاهری، TGCT ها قرمز - قهوه ای تا نارنجی - زرد می باشند. در انواع منتشر، سینوویوم مفصل به صورت توده ای به هم ریخته متشکل از چین های قرمز - قهوه ای، برجستگی های انگشتی شکل و ندول هایی در می آید (شکل ۲۳A-۲۰). برعکس، نوع موضعی حدود مشخص و محدودی دارد. سلول های توموری در هر دو ضایعه مشابه سینوویوسیت ها می باشند و تعداد زیادی ماکروفاژهای حاوی هموسیدرین، سلول های غول آسای شبیه استئوکلاست و کلاژن هیالینیزه استرومایی مشاهده می شوند (شکل ۲۳B-۲۰). سلول های تومور در طول سطح منتشر شده و به قسمت های زیر سینوویوم ارتشاح می یابند. در TGCT موضعی سلول ها به صورت تجمعات ندولی توپر رشد می کنند. سایر یافته های نمادین آنها عبارتند از رسوب هموسیدرین، ماکروفاژهای کف آلود، سلول های غول آسای چند هسته ای و مناطقی از بافت جوشگاهی.

آنتی بادی ها نیز ممکن است در ایجاد بیماری دخیل باشند.

- نقرس و نقرس کاذب. افزایش سطح اسید اوریک موجود در گردش خون (نقرس) یا افزایش سطح پیروفسفات کلسیم (نقرس کاذب) موجب رسوب کریستال در فضای مفصلی می شود. به دنبال آن فراخوانی و فعال شدن سلول های التهابی باعث تجزیه غضروف، ایجاد فیبروز و آرتريت می گردد.

- هم عفونت مستقیم فضای مفصلی (آرتريت چرکی) و هم پاسخ ایمنی متقاطع در جریان عفونت های سیستمیک (مثلاً در بعضی موارد آرتريت لایم) می توانند باعث التهاب و آسیب مفصلی گردند.

تومورها و ضایعات شبه توموری مفاصل

نئوپلاسم های اولیه مفاصل نادر و معمولاً خوش خیم هستند. در کل آنها بازتابی از سلول ها و بافت های موجود در مفاصل می باشند (غشای سینوویال، عروق، بافت فیبروز و غضروف). تومورهای خوش خیم از انواع بدخیم شایع ترند. نئوپلاسم های بدخیم و نادر این ساختمان ها بعداً به همراه تومورهای بافت نرم بحث می شوند. در مقایسه ضایعات واکنشی شبه تومور مثل گانگلیون ها و کیست های سینوویال بسیار شایع تر از نئوپلاسم ها می باشند. اینها اغلب از ضربات یا فرایندهای دژنراتیو ناشی می شوند. در اینجا ما درباره ضایعات شبه توموری و نئوپلاسم های شایع تر و از لحاظ بالینی مهمتر در مفاصل و بافت نرم مرتبط با آنها بحث می کنیم.

گانگلیون و کیست های سینوویال

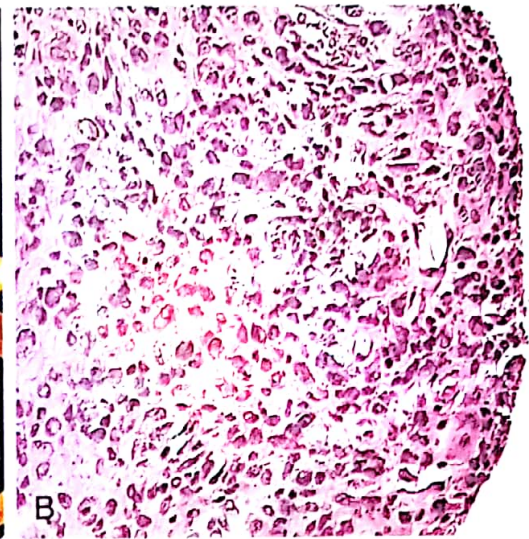
گانگلیون، کیست کوچکی (با قطر کمتر از ۱/۵cm) است که در نزدیکی یک کپسول مفصلی یا غلاف تاندونی قرار می گیرد و مچ دست محل شایع آن است. این ضایعات به صورت ندول های سفت تا مواج به اندازه نخود هستند که در برابر نور شفاف می باشند. از نظر میکروسکوپی این ضایعات فضاهایی حاوی مایع هستند که پوشش سلولی واقعی ندارند زیرا آنها در اثر دژنراسیون کیستیک بافت همبند ایجاد شده اند. اتصال چند کیست مجاور هم می تواند ضایعاتی چندحفره ای ایجاد کند. مایع کیست مشابه مایع سینوویال است، گرچه که هیچ ارتباطی با فضای مفصلی ندارد. گانگلیون ها معمولاً کاملاً بدون علامت هستند. از نظر کلاسیک می توان آنها را با "درمان های خانگی" درمان کرد. فشار دادن ناحیه مبتلا جهت پاره شدنش کفایت می کند ولی تجمع مجدد ممکن است رخ دهد. این ضایعات برخلاف نامشان هیچ ارتباطی

1- Baker cyst

2- Promoter

3- Pigmented villonodular synovitis

4- giant cell tumor of tendon sheath



شکل ۲۳-۲۰. تومور سلول غول آسای تنوسینوئال، نوع منتشر (A) سینوویوم برداشته شده دارای برجستگی‌ها و ندول‌های نمادین نوع منتشر می‌باشد (پیکان). (B) صفحات سلول‌های در حال تکثیر در تومور سلول غول آسای تنوسینوئال که باعث برجسته شدن پوشش سینوویال شده‌اند.

ویژگی‌های بالینی

دست و انگشتان بروز می‌کند و شایع‌ترین تومور بافت نرم دست می‌باشد. خورندگی قشر استخوان مجاور در حدود ۱۵٪ موارد رخ می‌دهد. هر دو ضایعه را می‌توان با برداشت جراحی درمان کرد ولی هر دو تمایل دارند به صورت موضعی عود کنند. شناسایی ارتباط بین TGCT و بازآرایی و بروز بیش از حد ژن M-CSF منجر به انجام مطالعاتی روی آنتاگونیست‌های M-CSF یا گیرنده آن (M-CSFR) که یک تیروزین کیناز است) شده است. مواردی از پاسخ‌های عالی نیز گزارش شده است.

TGCT منتشر معمولاً یک آرتریت تک‌مفصلی را تقلید می‌کند و در ۸۰٪ موارد زانو را مبتلا می‌نماید. از نظر شیوع، هیپ و مچ پا در مراتب بعدی قرار می‌گیرند. شکایات بیماران عبارتند از درد، قفل شدن مفصل و تورم مکرر آن. با پیشرفت تومور حرکات مفصل نیز محدود می‌شود. ضایعات مهاجم، استخوان و بافت نرم مجاور را دچار خوردگی نموده که باعث اشتباه شدن آن با سایر تومورها می‌گردد. برعکس، TGCT موضعی به صورت توده‌ای منفرد، با رشد آهسته و بدون درد معمولاً در غلاف تاندونی مچ

بافت نرم

تومورهای خوش‌خیم بافت نرم بیشتر از انواع بدخیم بوده و این نسبت حداقل ۱۰۰ به ۱ می‌باشد. سالانه در ایالات متحده تقریباً ۱۲۰۰۰ سارکوم بافت نرم شناسایی می‌شود که کمتر از ۱٪ تمام بدخیمی‌های مهاجم را تشکیل می‌دهد. با این وجود، آنها حدود ۲٪ تمام مرگ‌های ناشی از سرطان را باعث می‌شوند و این امر طبیعت کشنده آنها را نشان می‌دهد.

بیشتر تومورهای بافت نرم بدون وجود هیچ‌گونه علت قبلی ایجاد می‌شوند، البته به ندرت پرتوتابی، سوختگی یا مواجهه با سموم در ایجاد آنها دخیل می‌باشند. سارکوم کاپوسی (فصل ۹) با ویروس هرپس انسانی ۸ همراهی دارد ولی احتمالاً ویروس‌ها در پاتوژنز بیشتر سارکوم‌ها در انسان اهمیتی ندارند. تعداد کمی از سارکوم‌ها با سندرم‌های ژنتیکی همراهی دارند که از همه

واژه بافت نرم به طور معمول، جهت توصیف هر بافت غیرپوششی (غیراپی‌تلیالی) به جز استخوان، غضروف، CNS، بافت خونساز و لنفاوی به کار می‌رود. تمرکز این بخش روی تومورهای بافت نرم است که براساس نوع بافتی که از آن منشأ می‌گیرند شامل بافت چربی، بافت فیبروز، و بافت عصبی عروقی طبقه‌بندی می‌شوند (جدول ۲۰-۴). البته برای بعضی نئوپلاسم‌های بافت نرم هیچ معادل طبیعی شناخته نشده است. گرچه نئوپلاسم‌های بافت نرم براساس مسیر تمایزشان طبقه‌بندی می‌شوند، در حال حاضر مشخص شده است که این تومورها از سلول‌های بنیادی مزانشیمی چندظرفیتی منشأ می‌گیرند و حاصل تغییرشکل بدخیم سلول‌های مزانشیمال بالغ نمی‌باشند. به جز نئوپلاسم‌های عضله اسکلتی (مطلب بعدی)،

جدول ۲۰-۴. تومورهای بافت نرم

تومورهای بافت چربی
لیپوم
لیپوسارکوم
تومورها و ضایعات شبه‌توموری بافت فیبرو
فاشیت ندولار
فیبروماتوزها
فیبروماتوزهای سطحی
فیبروماتوزهای عمقی
فیبروسارکوم
تومورهای فیبروهیستوسیتی
هیستوسیتوم فیبرو
درماتوفیبروسارکوم پروتوبرانس
سارکوم فیبروبلاستی پلئومورفیک / سارکوم تمایز نیافته پلئومورفیک (هیستوسیتوم فیبرو بدخیم)
تومورهای عضله اسکلتی
رایدومیوم
رایدومیوسارکوم
تومورهای عضله صاف
لیومیوم
تومورهای عضله صاف با پتانسیل بدخیمی نامشخص
لیومیوسارکوم
تومورهای عروقی
همانژیوم
لنفانژیوم
همانژیواندوتلیوم
آنژیوسارکوم
تومورهای اعصاب محیطی
نوروفیبروم
شوانوم
تومور سلول گرانولار
تومورهای بدخیم غلاف اعصاب محیطی
تومورهای با منشأ بافتی نامشخص
سارکوم سینوئیل
سارکوم آلوئولر بخش نرم
سارکوم اپیتلیوئید

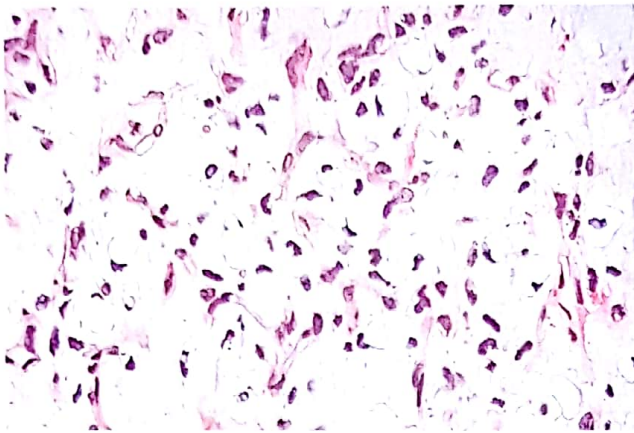
در قسمت بعد، به بررسی تومورها و ضایعات شبه‌توموری می‌پردازیم. در این قسمت فقط موارد شایع‌تر بررسی می‌شوند. سایر موارد در قسمت‌های دیگر کتاب بحث شده‌اند.

مشهورتر نوروفیبروماتوز نوع ۱ (نوروفیبروم، شوانوم بدخیم)، سندرم گاردنر (فیبروماتوز)، سندرم لی - فرومنی (سارکوم بافت نرم) و سندرم اوسلر - وبر - رندو (تلانژکتازی) می‌باشند. ناهنجاری‌های کروموزومی اختصاصی و اختلالات ژنتیکی در این سندرم‌ها، سرخ‌هایی جهت ایجاد نئوپلاسم‌ها در اختیار ما قرار می‌دهند. تومورهای بافت نرم همانند برادران مزانشیمی خود یعنی نئوپلاسم‌های بافت خونساز، با بازآرایی‌های کروموزومی کاملاً مشخصی ارتباط دارند. شایع‌ترین این بازآرایی‌ها، جابجایی‌ها هستند که دیدگاهی را نسبت به پاتوژنز تومور فراهم کرده و به لحاظ تشخیصی مفید می‌باشند. در واقع برخی تومورها نظیر سارکوم سینوئیل براساس جابه‌جایی‌های مربوطه تعریف می‌شوند.

تومورهای بافت نرم می‌توانند در هر محلی ایجاد شوند، البته ۴۰٪ آنها در اندام تحتانی مخصوصاً ران دیده می‌شوند. میزان بروز آنها با افزایش سن افزایش می‌یابد، با این وجود ۱۵٪ آنها در اطفال دیده می‌شود. بعضی انواع خاص سارکوم تمایل به ابتلای گروه‌های سنی خاصی دارند. مثلاً رایدومیوسارکوم در اطفال، سارکوم سینوئیل در جوانان و لیپوسارکوم و سارکوم‌های فیبروبلاستیک پلئومورف یا تمایز نیافته در اواخر بزرگسالی بیشتر دیده می‌شوند. سارکوم‌های بافت نرم معمولاً با برداشت وسیع جراحی (به طور معمول با حفظ اندام)، همراه با پرتوتابی و درمان سیستمیک در تومورهای بزرگ درجه بالا تحت درمان قرار می‌گیرند.

بعضی خصوصیات تومورهای بافت نرم، که پیش‌آگهی آنها را تحت تأثیر قرار می‌دهند عبارتند از:

- طبقه‌بندی تشخیصی. که در آن نه تنها از بافت‌شناسی بلکه از ایمنونوهیستوشیمی، میکروسکوپ الکترونی، سیتوژنتیک و ژنتیک مولکولی که جهت ارائه تشخیص صحیح در بعضی موارد، ضروری هستند، استفاده می‌شود.
- درجه‌بندی. درجه‌بندی (معمولاً I تا III) براساس میزان تمایز، تعداد متوسط میتوزها در هر فیلد با بزرگنمایی بالای میکروسکوپ، سلولاریته، پلئومورفیسم و تخمین وسعت نکروز (احتمالاً بیانگر سرعت رشد می‌باشد) انجام می‌شود. تعداد میتوزها و نکروز مهم‌ترین معیارهای تعیین پیش‌آگهی می‌باشند.
- مرحله‌بندی. در مورد تومورهای بزرگتر از ۲۰cm، متاستاز در ۸۰٪ موارد رخ می‌دهد. برعکس، متاستاز فقط در ۳۰٪ تومورهای با قطر ۵ سانتی‌متر یا کوچکتر دیده می‌شود.
- محل تومور. در مجموع تومورهای سطحی‌تر (مثلاً پوست) پیش‌آگهی بهتری در مقایسه با ضایعات عمقی‌تر دارند. روی هم رفته، میزان بقای ۱۰ ساله سارکوم حدود ۴۰٪ می‌باشد.



شکل ۲۴-۲۰. لیپوسارکوم میگزوتید. سلول‌های چربی به نظر بالغ و سلول‌های ابتدایی‌تر دارای واکوئل‌های چربی (لیپوبلاست‌ها) درون بستر میگزوتید فراوان حاوی شبکه مویرگی غنی و منشعب پراکنده شده‌اند.

سلولی موکوئید است. افتراق بافت‌شناسی بعضی از انواع کاملاً تمایز یافته از لیپوم دشوار بوده و تومورهای تمایز نیافته نیز شبیه سایر بدخیمی‌های درجه بالا می‌شوند. در بیشتر موارد، سلول‌های مطرح‌کننده تمایز چربی وجود دارند که **لیپوبلاست** نامیده می‌شوند. این سلول‌ها حاوی واکوئل‌های چربی سیتوپلاسمی هستند که هسته را دنداندار کرده‌اند (شکل ۲۴-۲۰) و نمای سلول‌های چربی جنینی را تقلید می‌کنند.

تومورها و ضایعات شبه‌توموری بافت فیبرو

تکثیرهای بافت فیبرو شامل گروه ناهمگونی از ضایعات می‌باشند. در یک انتهای این طیف فاشیت ندولار قرار دارد که یک تکثیر واکنشی و خودبخود محدود شونده است و نه یک تومور واقعی. در انتهای دیگر این طیف فیبروسارکوم قرار دارد که نتوپلاسمی به شدت مهاجم با تمایل به عود موضعی و متاستاز می‌باشد. فیروماتوزها در وسط طیف قرار دارند. آنها ضایعات خوش‌خیمی هستند که به صورت موضعی ارتشاح یافته و در مقابل برداشت جراحی کامل مقاومت می‌کنند. افتراق ضایعات مختلف نیازمند مهارت و تجربه قابل توجه می‌باشد.

تکثیرهای واکنشی

فاشیت ندولار

فاشیت ندولار تکثیر واکنشی و خودبخود محدود شونده

تومورهای بافت چربی

لیپوم

لیپوم‌ها تومورهای خوش‌خیم بافت چربی و شایع‌ترین تومورهای بافت نرم در بزرگسالان می‌باشند. لیپوم‌ها اغلب ضایعات منفردی هستند. حضور لیپوم‌های متعدد معمولاً مطرح‌کننده سندرم‌های نادر ارثی می‌باشد. لیپوم‌ها را می‌توان براساس نمای بافت‌شناسی شان و/یا ناهنجاری‌های کروموزومی مشخصه آنها تقسیم‌بندی کرد. بیشتر لیپوم‌ها متحرک بوده، به کندی بزرگ می‌شوند و توده‌هایی فاقد درد می‌باشند (گرچه آنژیولیپوم ممکن است باعث درد موضعی شود). برداشتن کامل معمولاً باعث درمان آن می‌گردد.

لیپوم‌های متداول (شایع‌ترین زیرگروه) توده‌هایی نرم، زردرنگ و کاملاً کپسول‌دار متشکل از آدیپوسیت‌های بالغ هستند. اندازه آنها بسیار متغیر بوده و از نظر بافت‌شناسی حاوی سلول‌های چربی سفید بالغ بدون پلئومورفیسم می‌باشند.

لیپوسارکوم

لیپوسارکوم‌ها نتوپلاسم‌های بدخیم با تمایز آدیپوسیتی هستند. آنها اغلب در دهه ۵ و ۶ دیده می‌شوند و بیشتر آنها از بافت نرم عمقی یا از خلف صفاق منشأ می‌گیرند. پیش‌آگهی آنها به شدت تحت تأثیر زیرگروه بافت‌شناسی آنها قرار دارد. تومورهای خوب تمایز یافته تمایل به رشد آهسته داشته و در مقایسه با نوع مهاجم میگزوتید/سلول گرد و نوع پلئومورفیک، پروگنوز بهتری دارند. این دو گونه مهاجم بعد از برداشتن، عود کرده و به ریه‌ها متاستاز می‌دهند. تقویت منطقه 12q در لیپوسارکوم‌های تمایز یافته معمول است. این منطقه حاوی ژن MDM2 می‌باشد که محصول آن به پروتئین p53 متصل شده و آن را غیرفعال می‌کند. جابجایی کروموزومی t(12;16) در لیپوسارکوم میگزوتید/سلول گرد دیده می‌شود. این بازآرایی ژن الحاقی را ایجاد می‌کند که یک عامل رونویسی غیرطبیعی را کد کرده و تمایز آدیپوسیت‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

ریخت‌شناسی

لیپوسارکوم‌ها معمولاً به صورت ضایعاتی با حدود نسبتاً مشخص بروز می‌کنند. چندین زیرگروه متفاوت بافت‌شناسی شناسایی شده که شامل لیپوسارکوم به خوبی تمایز یافته (واریان درجه پایین) و لیپوسارکوم میگزوتید/سلول گرد می‌باشد. مشخصه مورد اخیر حضور مقدار زیاد بستر خارج

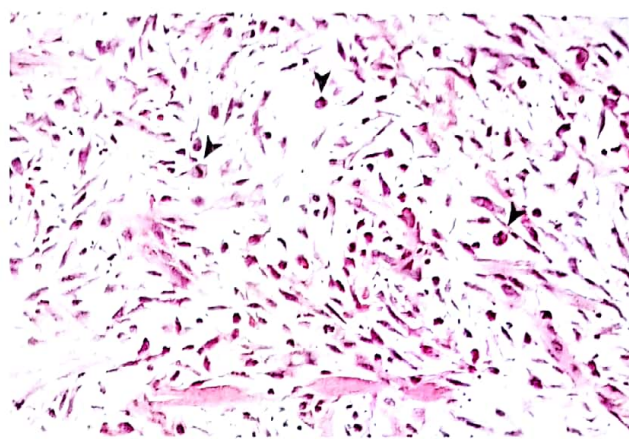
• فیبروماتوزهای سطحی از فاسیای سطحی منشأ می گیرند و شامل مواردی مثل فیبروماتوز کف دست (Dupuytren contracture) و فیبروماتوز آلتی (بیماری پیرونی)^(۲) می باشند. ضایعات سطحی از نظر ژنتیکی با انواع عمقی متفاوت بوده و کلاً بی آزارتر هستند (آنها ممکن است همراه با تریزومی ۳ و ۸ دیده شوند). همچنین به دلیل ایجاد تغییر شکل در ساختمان های مبتلا باعث مراجعه سریعتر به پزشک می گردند.

• فیبروماتوزهای عمقی شامل تومورهایی به نام دسموئید بوده که از دیواره شکم و عضلات تنه و اندام ها و داخل شکم (مزانترو و دیواره های لگن) منشأ می گیرند. آنها ممکن است به صورت ضایعات منفرد یا متعدد به عنوان جزئی از سندرم گاردنر (یک اختلال اتوزومی غالب شامل پولیپ های آدنوماتوز کولون و استئوم) باشند. جهش ژن های APC یا بتا - کاتنین^(۳) در اکثریت این تومورها دیده می شود. فیبروماتوزهای عمقی تمایل به تهاجم موضعی داشته و بعد از برداشتن، عود می کنند.

ریخت شناسی

فیبروماتوزها توده های ارتشاحی خاکستری - سفید، با قوام سفت تا لاستیکی و با حدود نامشخص بوده که بزرگترین قطرشان بین ۱ تا ۱۵ سانتی متر می باشد. از نظر بافت شناسی حاوی سلول های دوکی چاقی هستند که به صورت دسته های پهنی آرایش یافته و به بافت های مجاور نفوذ کرده اند. میتوز به تعداد اندک وجود دارد. بررسی های ایمونوهیستوشیمیایی و فوق ساختاری نشان داده که سلول های توموری، فیبروبلاست و میوفیبروبلاست هستند. بعضی ضایعات، مخصوصاً در اوایل سیر بیماری بسیار پرسلول هستند، در حالی که سایرین حاوی مقادیر زیادی کلاژن متراکم می باشند.

علاوه بر ایجاد تغییر شکل و ناتوانی، فیبروماتوز گاهی دردناک نیز می باشد. فیبروماتوز با برداشت کافی درمان پذیر است. ولی در صورت برداشت ناکامل معمولاً عود می کند که دلیل آن ماهیت ارتشاحی ضایعه است. برای تومورهایی که قابل برداشت نیستند گزینه های درمانی دیگر نظیر صبر کردن همراه با نظارت دقیق، پرتوتابی و شیمی درمانی وجود دارد.



شکل ۲۵-۲۰. فاشییت ندولار. یک ضایعه به شدت پر سلول حاوی سلول های دوکی چاق که به صورت تصادفی قرار گرفته اند و توسط استرومای میگزوئید احاطه شده اند. به فعالیت میتوزی برجسته آنها (سر پیکان ها) توجه نمایید.

فیبروبلاست ها بوده (شکل ۲۵-۲۰) که اغلب در سطح قدامی ساعد دیده می شود. نقاط شایع بعدی قفسه سینه و پشت می باشند. بیماران مشخصاً سابقه چند هفته ای از وجود توده ای منفرد، با رشد سریع و گاهی دردناک را می دهند. سابقه ترومای قبلی در ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد وجود دارد. این ضایعات به ندرت بعد از برداشتن عود می کنند.

میوزیت استخوانی شونده^(۱)

وجه افتراق میوزیت استخوانی شونده از سایر تکثیرهای فیبروبلاستی حضور استخوان متاپلاستیک می باشد. این ضایعات معمولاً در عضلات پروگزیمال اندام ها در نوجوانان ورزشکار و جوانان به دنبال ضربه ایجاد می شوند. منطقه مبتلا در ابتدا متورم و دردناک بوده و در نهایت به یک توده فاقد درد، سفت و با حدود مشخص تبدیل می شود. افتراق این ضایعه از استئوسارکوم خارج استخوانی اهمیت حیاتی دارد. برداشتن ساده این ضایعه معمولاً باعث درمان آن می گردد.

فیبروماتوزها

فیبروماتوزها گروهی از تکثیرهای فیبروبلاستی هستند که با توجه به تمایل آنها به رشد ارتشاحی و در بسیاری موارد، عود بعد از برداشت جراحی، تشخیص داده می شوند. هر چند که بعضی از این ضایعات به صورت موضعی تهاجم می کنند ولی متاستاز نمی دهند. آنها را به دو گروه بالینی - آسیب شناختی اصلی تقسیم می کنند: انواع سطحی و انواع عمقی.

1- myositis ossificans
3- β -catenin

2- peyronie disease

تومورهای فیبروهیستئوسیتی

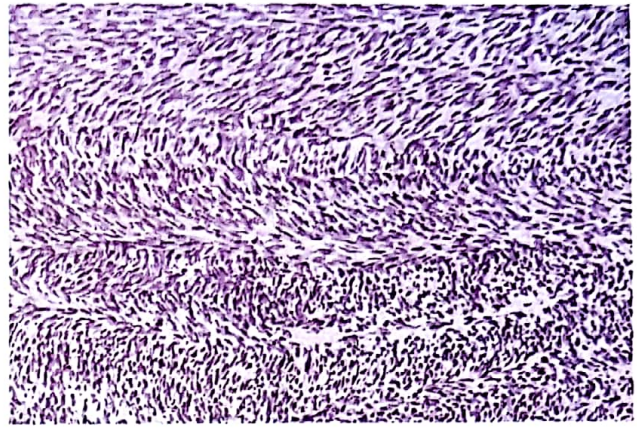
تومورهای فیبروهیستئوسیتی مخلوطی از فیبروبلاست‌ها و سلول‌های بیگانه‌خوار غنی از چربی مشابه ماکروفاژهای بافتی فعال (که ریخت‌شناسان آنها را هیستئوسیت نیز می‌نامند)، هستند. سلول‌های نئوپلاستی در بسیاری موارد فیبروبلاست و میوفیبروبلاست می‌باشند. در نتیجه، واژه فیبروهیستئوسیتی صرفاً یک واژه توصیفی است و لزوماً یک مسیر تمایز خاص را نشان نمی‌دهد. این تومورها طیف وسیعی از طرح‌های بافت‌شناسی و رفتار بیولوژیک، از ضایعات خوش‌خیم خودبخود محدود شونده تا سارکوم‌های مهاجم درجه بالا، را دربر می‌گیرند.

هیستئوسیتوم فیبروی خوش‌خیم (درماتوفیبروم)

درماتوفیبروم‌ها ضایعات خوش‌خیم نسبتاً شایعی در بالغین هستند که به صورت ندول‌های متحرک کوچک (کمتر از ۱ cm) و محدود در درم یا بافت زیرجلدی نمایان می‌شوند. از نظر بافت‌شناسی، آنها شامل سلول‌های دوکی و درهم‌رونده به همراه سلول‌های شبه‌هیستئوسیتی پر از چربی و کف‌آلود می‌باشند. حاشیه‌های ضایعات اغلب ارتشاح یافته‌اند ولی تهاجم موضعی گسترده رخ نمی‌دهد. آنها را می‌توان با برداشت موضعی درمان کرد. سازوکار آسیب‌شناختی این ضایعات ناشناخته است.

سارکوم فیبروبلاستی پلئومورف / سارکوم تمایز نیافته پلئومورف

این نوع تومورها قبلاً تحت عنوان تشخیصی «هیستئوسیتوم فیبروی بدخیم» طبقه‌بندی می‌شدند ولی با استفاده از نشانگرهای عینی ایمنوهایستوشیمیایی مشخص شده است که این عنوان یک سطل زباله تشخیصی است که تعدادی از سارکوم‌های کم‌تمایز یافته نظیر لیومیوسارکوم‌ها و لیپوسارکوم‌ها را در خود جای می‌دهد. ویژگی‌های بافت‌شناسی مشترک در تعریف این گروه از سارکوم‌های کم‌تمایز یافته عبارتند از پلئومورفیسم سلولی، حضور سلول‌های چند هسته‌ای با اشکال عجیب و ساختار در هم پیچیده (گردبادی)^(۱). در حال حاضر تومورهایی با چنین نمای بافت‌شناسی که تمایز فیبروبلاستی نشان می‌دهند تحت عنوان سارکوم سلول دوکی پلئومورف تمایز نیافته یا سارکوم فیبروبلاستی پلئومورف نامگذاری می‌شوند



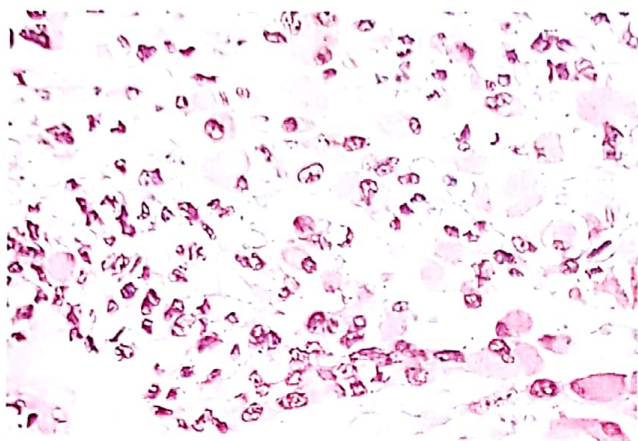
شکل ۲۶-۲۰. فیبروسارکوم. سلول‌های دوکی بدخیم در اینجا طرح تیغ ماهی را به خود گرفته‌اند.

فیبروسارکوم

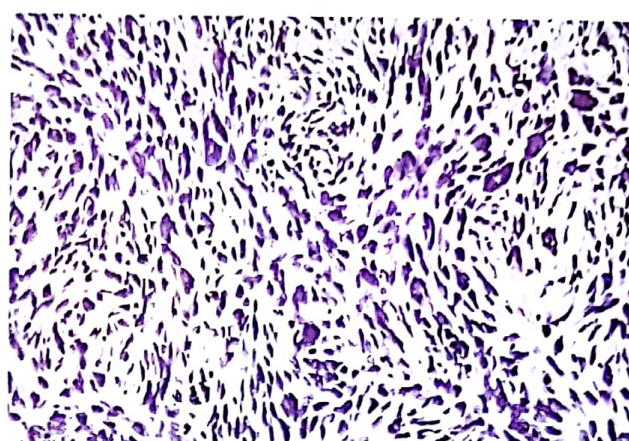
فیبروسارکوم‌ها نئوپلاسم‌های بدخیمی هستند که از فیبروبلاست‌ها تشکیل شده‌اند. اغلب در بالغین دیده می‌شوند و معمولاً در بافت عمقی ران، زانو و منطقه خلف صفاقی رؤیت می‌گردند. آنها به کندی رشد می‌کنند و معمولاً چندین سال قبل از تشخیص وجود داشته‌اند. همانند سایر سارکوم‌ها، فیبروسارکوم‌ها اغلب به صورت موضعی بعد از برداشت، عود می‌کنند (بیش از ۵۰٪ موارد) و می‌توانند از طریق خون متاستاز دهند (بیش از ۲۵٪ موارد). متاستاز اغلب به ریه می‌باشد.

ریخت‌شناسی

فیبروسارکوم‌ها توده‌های ارتشاحی، نرم و بدون کپسولی هستند که معمولاً دارای مناطق خونریزی و نکروز می‌باشند. ضایعات تمایز یافته‌تر ممکن است به صورت فریبنده‌ای دارای حدود مشخص به نظر برسند. از نظر بافت‌شناسی، تمام درجات تمایز، از تومورهایی کاملاً مشابه فیبروماتوز تا ضایعات به شدت متراکم با سلول‌های دوکی‌شکل که آرایش «تیغ ماهی» به خود می‌گیرند (شکل ۲۶-۲۰) و آنهایی که استرومای میکسوئید دارند (میکسوفیبروسارکوم) و بالاخره نئوپلاسم‌های پرسلول که از نظر ساختمانی نامنظم بوده و حاوی پلئومورفیسم، میتوز فراوان و نکروز می‌باشند، در آنها دیده می‌شود.



شکل ۲۸-۲۰. رابدومیوسارکوم. رابدومیوبلاست‌ها بزرگ و گرد و حاوی سیتوپلاسم ائوزینوفیلی فراوان هستند. خطوط عرضی در اینجا مشاهده نمی‌شوند.



شکل ۲۷-۲۰. سارکوم فیبروبلاستی پلئومورفیک. دستجاتی از سلول‌های دوکی چاق با طرح درهم پیچیده (گردبادی).

اختلال تنظیم تمایز عضلانی به واسطه پروتئین کیمریک PAX3-FKHR می‌باشد.

ریخت شناسی

رابدومیوسارکوم از نظر بافت‌شناسی به انواع امبریونال، آلوئولار و پلئومورفیک تقسیم می‌شود. نمای ظاهری این تومورها متغیر است. تعدادی از آنها، مخصوصاً انواع امبریونال هنگامی که نزدیک سطوح مخاطی مثانه یا واژن ایجاد شوند می‌توانند به صورت توده‌های نرم، ژلاتینی و انگوری شکل ظاهر کنند که سارکوم بوتریوئید نامیده می‌شوند. در بقیه موارد به صورت توده‌های ارتشاحی خرمایی - سفید با حدود نامشخص می‌باشند. سلول تشخیصی در تمام انواع آنها رابدومیوبلاست است. این سلول دارای سیتوپلاسم ائوزینوفیلی دانه‌دار غنی از رشته‌های ضخیم و نازک می‌باشد. رابدومیوبلاست‌ها ممکن است گرد یا دراز باشند که انواع دراز آنها را سلول‌های نواری یا بچه قورباغه‌ای^(۱) می‌نامند (شکل ۲۸-۲۰) و ممکن است حاوی خطوط عرضی باشند که در زیر میکروسکوپ نوری نیز دیده می‌شوند. رابدومیوسارکوم براساس نشان دادن تمایز عضله اسکلتی به شکل سارکوم‌هایی در زیر میکروسکوپ الکترونی و یا نمایش عوامل رونویسی اختصاصی عضله اسکلتی مثل میوژنین و MYOD-1 و رشته‌های حد واسط دسمین که مرتبط با عضله است، در روش ایمونوهیستوشیمی تشخیص داده می‌شود.

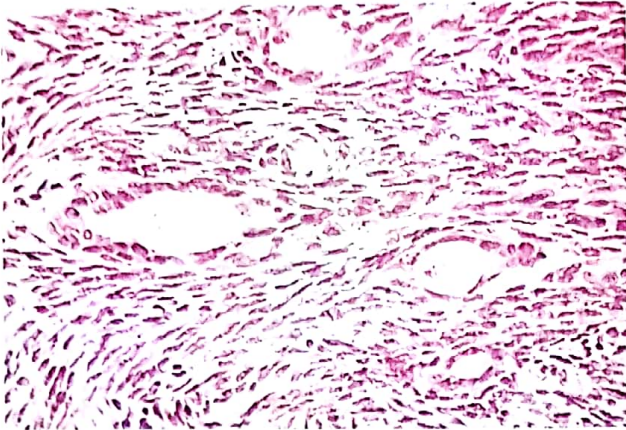
(شکل ۲۷-۲۰). آنها معمولاً بزرگ (۵-۲۰ cm)، خاکستری - سفید و بدون کپسول بوده و اغلب به صورت فریبنده‌ای محدود به نظر می‌رسند. این تومورها معمولاً در عضلات پروگزیمال اندام‌ها یا خلف صفاق ایجاد می‌شوند. بیشتر این تومورها به شدت مهاجم بوده، در صورتی که به شکل گسترده‌ای برداشته نشوند، عود می‌کنند و در ۳۰ تا ۵۰ درصد موارد متاستاز می‌دهند.

تومورهای عضلات اسکلتی

تقریباً تمامی تومورهای عضلات اسکلتی بدخیم هستند. رابدومیوم که نوعی تومور خوش‌خیم عضله اسکلتی است نادر بوده و معمولاً در قلب یافت می‌شود (فصل ۱۰).

رابدومیوسارکوم

رابدومیوسارکوم شایع‌ترین سارکوم بافت نرم در کودکان و نوجوانان است و معمولاً قبل از ۲۰ سالگی بروز می‌نماید. جالب اینکه آنها اغلب در سر و گردن یا مجاری ادراری تناسلی دیده می‌شوند و معمولاً در این محل‌ها عضله اسکلتی به صورت طبیعی یا وجود ندارد یا فقط به مقدار ناچیزی دیده می‌شود. این تومورها به سه شکل بافت‌شناسی مختلف دیده می‌شوند که در زیر توضیح داده شده است. جابجایی‌های کروموزومی در بیشتر موارد نوع آلوئولار یافت می‌شوند. شایع‌ترین جابجایی (2;13)t است که حاصل آن الحاق ژن PAX3 بر روی کروموزوم ۲ به ژن FKHR بر روی کروموزوم ۱۳ می‌باشد. PAX3 در بالادست ژن‌های کنترل‌کننده تمایز عضله اسکلتی، عمل می‌کند و احتمالاً ایجاد تومور در نتیجه



شکل ۲۹-۲۰. سارکوم سینوویال که نمای بافت‌شناسی دوفازی کلاسیک متشکل از سلول‌های دوکی و شبه‌غده‌ای را نشان می‌دهد.

اغلب در افراد دهه ۲ تا ۴ دیده می‌شود. این تومورها معمولاً در بافت‌های نرم عمقی اطراف مفاصل بزرگ اندام‌ها ایجاد می‌شوند. به طوری که ۶۰ تا ۷۰ درصد موارد در اطراف زانو رخ می‌دهند. بسیاری از آنها چندین سال قبل از تشخیص وجود داشته‌اند. بیشتر سارکوم‌های سینوویال دارای جابجایی مشخص $t(X;18)$ هستند. این جابجایی باعث ایجاد یک ژن الحاقی می‌شود که یک عامل رونویسی کیمریک را کد می‌کند.

ریخت‌شناسی

از نظر بافت‌شناسی، سارکوم‌های سینوویال ممکن است دوفازی یا تک‌فازی باشند. سارکوم سینوویال کلاسیک دوفازی دارای تمایز سلول‌های توموری به سمت سلول‌های شبه‌پوششی و سلول‌های دوکی می‌باشد. سلول‌های پوششی، مکعبی تا استوانه‌ای بوده و باعث ایجاد غده می‌گردند یا به صورت طناب‌ها یا تجمعات توپر رشد می‌کنند. سلول‌های دوکی به شکل دسته‌های سلولی متراکم که سلول‌های پوششی را احاطه کرده‌اند، آرایش یافته‌اند (شکل ۲۹-۲۰). بسیاری از سارکوم‌های سینوویال تک‌فازی هستند، یعنی فقط از سلول‌های دوکی تشکیل شده‌اند. ضایعاتی که فقط حاوی سلول‌های دوکی باشند به راحتی با فیبروسارکوم یا تومورهای بدخیم غلاف اعصاب محیطی اشتباه می‌شوند. استفاده از روش‌های ایمونوهیستوشیمیایی کمک‌کننده است. زیرا سلول‌های توموری از نظر آنتی‌ژن غشاء اپیتلیال (EMA) و کراتین مثبت بوده و این امر باعث افتراق آنها از بسیاری از سارکوم‌های دیگر می‌شود.

رابدومیوسارکوم‌ها نئوپلاسم‌های مهاجمی هستند که با مجموعه‌ای از جراحی، شیمی‌درمانی و پرتوتابی درمان می‌شوند. محل و نوع بافت‌شناسی و ژنتیک تومور همگی بر روی احتمال بهبودی بیمار اثر می‌گذارند و این احتمال به ترتیب در انواع امبریونال پلئومورفیک و آلوئولار به طور پیش‌رونده کاهش می‌یابد. این بدخیمی در حدود دو سوم کودکان قابل درمان است ولی پیش‌آگهی در بالغین مبتلا به نوع پلئومورفیک بسیار نامطلوب‌تر می‌باشد.

تومورهای عضلات صاف

لیومیوم

تومورهای خوش‌خیم عضلات صاف یا لیومیوم‌ها نئوپلاسم‌های شایع و با حدود مشخص هستند که می‌توانند از سلول‌های عضلات صاف هر جای بدن منشأ بگیرند ولی بیش از همه در رحم (فصل ۱۸) و پوست دیده می‌شوند.

لیومیوسارکوم

لیومیوسارکوم‌ها ۱۰ تا ۲۰ درصد سارکوم‌های بافت نرم را تشکیل می‌دهند. آنها در بزرگسالان و معمولاً در زنان دیده می‌شوند. محل‌های شایع ابتلا عبارتند از پوست و بافت‌های نرم عمقی اندام‌ها و خلف صفاق (ورید اجوف تحتانی). آنها معمولاً به صورت توده‌هایی با قوام سفت و بدون درد هستند. تومورهای خلف صفاقی ممکن است بزرگ و حجیم شده و باعث علائم شکمی گردند. از نظر بافت‌شناسی، حاوی سلول‌های دوکی با هسته سیگاری شکل هستند که به صورت دسته‌های درهم بافته آرایش یافته‌اند. درمان به اندازه، محل و درجه تومور بستگی دارد. لیومیوسارکوم‌های پوستی یا سطحی معمولاً کوچک بوده و پیش‌آگهی خوبی دارند ولی تومورهای خلف صفاقی بزرگ بوده و کاملاً قابل برداشت نیستند و به دلیل گسترش موضعی و انتشار متاستازی باعث مرگ می‌گردند.

سارکوم سینوویال

این عقیده قبلاً وجود داشت که منشأ سارکوم سینوویال، سینوویوم می‌باشد. با این وجود فنوتیپ سلول‌های نئوپلاستیک هیچ شباهتی به سینوویوسیت‌ها ندارد و برخلاف نام تومور کمتر از ۱۰٪ سارکوم‌های سینوویال داخل مفصلی هستند. سارکوم سینوویال مسؤول تقریباً ۱۰٪ تمام سارکوم‌های بافت نرم بوده و

میزان بقای ۵ ساله از ۲۵ تا ۶۲ درصد متغیر است و فقط ۱۰ تا ۳۰ درصد بیماران بیشتر از ۱۰ سال زنده می‌مانند.

سارکوم‌های سینوویال با جراحی حفظ‌کننده اندام و شیمی‌درمانی به صورت تهاجمی درمان می‌شوند. محل‌های شایع متاستاز عبارتند از ریه، استخوان و غدد لنفاوی منطقه‌ای.

اعصاب محیطی و عضلات

مطالب فصل

شوانومها و نوروفیبروماتوز نوع ۲	اختلالات متفرقه پیوستگاه عصبی -	اختلالات اعصاب محیطی
نوروفیبرومها	عضلانی	اشکال آسیب اعصاب محیطی
تومورهای بدخیم غلاف عصبی	اختلالات عضله اسکلتی	اختلالات همراه با آسیب عصب محیطی
محیطی	اشکال آسیب عضله اسکلتی	اختلالات پیوستگاه عصبی - عضلانی
نوروفیبروماتوز نوع ۱	اختلالات ارثی عضله اسکلتی	میاستنی گراو
نوروم تروماتیک	اختلالات اکتسابی عضله اسکلتی	سندرم لامبرت - ایتون
	تومورهای غلاف عصبی محیطی	

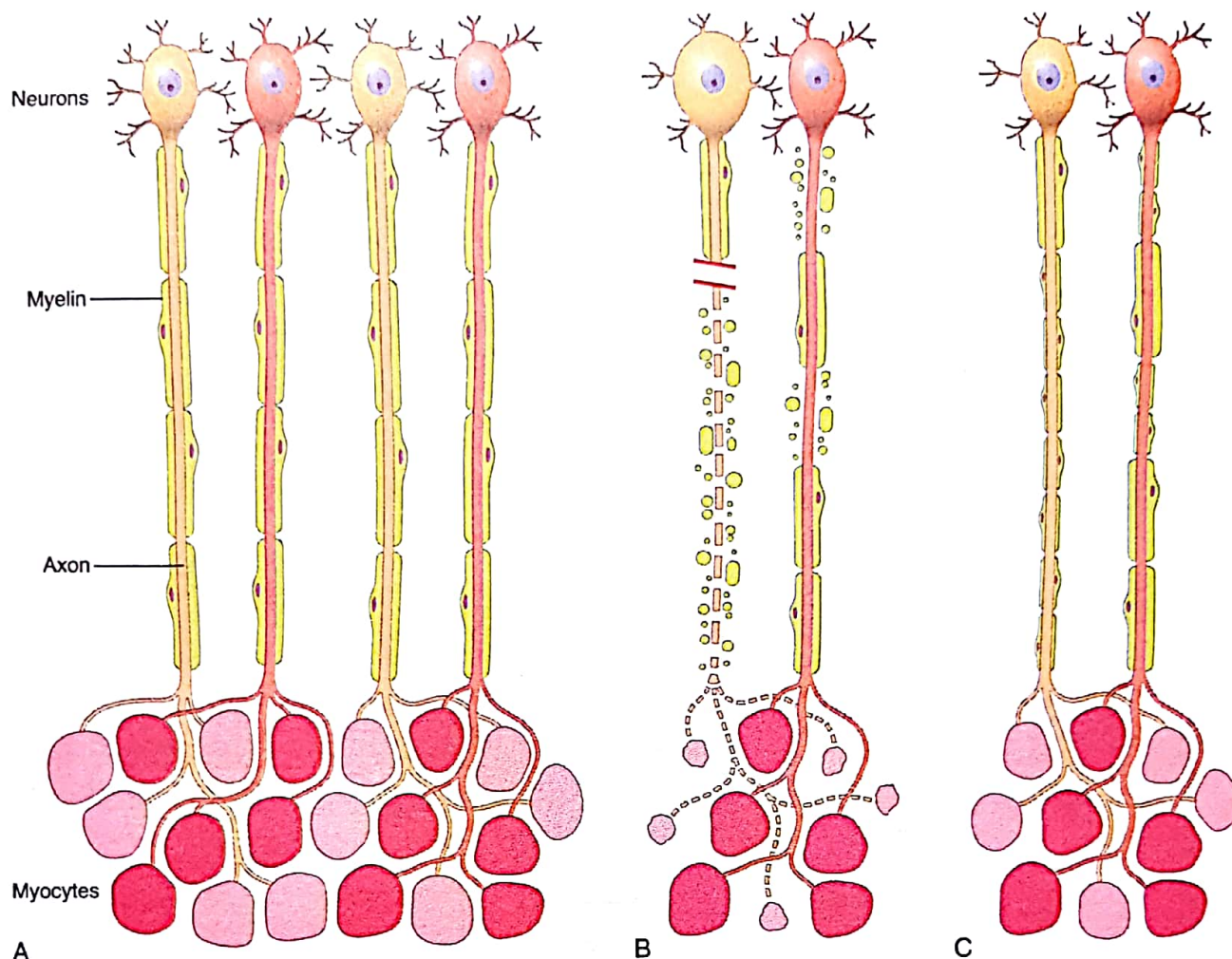
اختلالات اعصاب محیطی

دو عنصر عملکردی عمده اعصاب محیطی عبارتند از زواید آکسونی و غلاف میلین آنها که توسط سلولهای شوان ساخته می‌شوند. قطر آکسون و ضخامت میلین با یکدیگر و با سرعت هدایت ارتباط دارند. از آنها برای افتراق بین انواع مختلف آکسون‌ها که عملکردهای حرکتی و حسی متفاوتی را واسطه‌گری می‌کنند، استفاده می‌شود. به عنوان مثال حس لمس خفیف توسط آکسون‌های بزرگ با میلین ضخیم و سرعت هدایت بالا منتقل می‌شود، در حالی که حس حرارت به وسیله آکسون‌های نازک غیرمیلینه و کند منتقل می‌گردد. در مورد آکسون‌های میلین‌دار، هر سلول شوان دقیقاً یک قطعه میلینی یا بین‌گرهی را در یک آکسون منفرد می‌سازد و از آن محافظت می‌نماید (شکل A، ۱-۲). نواحی بین‌گرهی مجاور توسط گره‌های رانویه^(۲) از هم جدا می‌شوند. اعصاب محیطی حاوی مخلوطی از انواع آکسون‌ها می‌باشند. این ساختمان‌ها به همراه بافت همبندی

اجزاء اصلی دستگاه عصبی - عضلانی یعنی اعصاب محیطی و عضلات اسکلتی هم به عنوان مجری و هم به عنوان حسگر برای دستگاه عصبی مرکزی عمل می‌کند و به این ترتیب امکان ارائه عملکردهای فیزیکی و پاسخ‌های شناختی توسط تفکر و حس را فراهم می‌آورند. جزء اساسی سیستم حرکتی، واحد حرکتی^(۱) است که از یک نورون حرکتی تحتانی و آکسون محیطی مربوط به آن، پیوستگاه عصبی - عضلانی و الیاف عضلانی اسکلتی که به وسیله آن نورون عصب‌دهی می‌شوند، تشکیل شده است. هم توزیع تشریحی ضایعات و هم علایم و نشانه‌های اختصاصی بیماری‌های عصبی - عضلانی در تقسیم‌بندی این بیماری‌ها و افتراق آنها از بیماری‌های دستگاه عصبی مرکزی کمک‌کننده هستند. بنابراین بحث درباره اختلالات عصبی - عضلانی براساس جایگاه تشریحی آنها سازماندهی شده و ویژگی‌های بالینی که از نظر تشخیصی مفید هستند مورد تأکید قرار می‌گیرند.

1- motor unit

2- Ranvier nodes



شکل ۱-۲۱. اشکال آسیب اعصاب محیطی. (A) در واحدهای حرکتی طبیعی، رشته‌های عضلانی نوع I و نوع II توزیعی شبیه به صفحه شطرنج دارند و قطعات بین گرهی در طول آکسون‌های حرکتی از لحاظ طول و ضخامت یکسان هستند. (B) آسیب حاد آکسونی (آکسون سمت چپ) سبب تخریب آکسون دیستال و غلاف میلینی مربوط به آن می‌گردد و رشته عضلانی که دچار قطع عصب‌دهی شده آتروفی می‌شود. در مقابل، بیماری حاد میلین‌زدا (آکسون سمت راست) باعث تخریب قطعات بین‌گره‌ای منفرد به صورت تصادفی شده و آکسون دست‌نخورده باقی می‌ماند. (C) بازسازی آکسون‌ها پس از آسیب (آکسون سمت چپ) باعث برقراری مجدد ارتباط با رشته عضلانی می‌شود. آکسون بازسازی شده توسط سلول‌های شوان در حال تکثیر، میلین‌دار می‌گردد ولی نواحی بین‌گره‌ای جدید کوتاه‌تر هستند و غلاف میلین آنها نازک‌تر از قبل می‌باشد. با پسرقت بیماری میلین‌زدا (آکسون سمت راست) میلین‌سازی مجدد رخ می‌دهد ولی نواحی بین‌گره‌ای در اینجا نیز کوتاه‌تر بوده و غلاف میلینی نازک‌تری نسبت به نواحی بین‌گره‌ای طبیعی مجاورشان دارند.

آزارهایی که مستقیماً به آکسون صدمه می‌زنند، ایجاد می‌شوند. تمام بخش دیستال یک آکسون دچار آسیب، تخریب می‌شود. تخریب آکسون با از بین رفتن ثانویه میلین همراه است (شکل B، ۱-۲۱). به این فرآیند گاهی دژنراسیون والرین^(۱) می‌گویند. بازسازی به صورت رشد مجدد آکسون و به دنبال آن میلین‌دارشدن دوباره آکسون دیستال رخ می‌دهد (شکل C، ۱-۲۱). شاه‌علامت ریخت‌شناسی نوروپاتی‌های آکسونی کاهش در تراکم آکسون‌ها است که در مطالعات الکتروفیزیولوژی

بینابینی اندونوریال به صورت فاسیکول‌هایی قرار گرفته‌اند و توسط لایه‌ای از سلول‌های پری‌نوریال پوشیده می‌شوند. سلول‌های پری‌نوریال شبیه سلول‌های مننژیال هستند و به برقراری سد خونی - عصبی در هر فاسیکول منفرد کمک می‌کنند.

اشکال آسیب اعصاب محیطی

اکثر نوروپاتی‌های محیطی در یکی از دو زیرگروه آکسونی یا میلین‌زدا طبقه‌بندی می‌شوند. البته برخی بیماری‌ها مخلوطی از هر دو ویژگی را نشان می‌دهند. نوروپاتی‌های آکسونی توسط

1- Wallerian degeneration

جدول ۱-۲۱. نوروپاتی‌های محیطی

طبقه‌بندی اتیولوژیک	اختلال / عامل مسبب
تغذیه‌ای و متابولیک	دیابت شیرین اورمی کمبود ویتامین‌ها - تیامین، ویتامین B6، ویتامین B12
سمی	داروها شامل وین‌بلاستین، وین‌کریستین، پاکلیتاکسل، کلشی‌سین و ایزونیاژید سایر سموم - الکل، سرب، آلومینیوم، آرسنیک، جیوه، آکریلامید
واسکولوپاتیک	واسکولیت آمیلوئیدوز
التهابی	بیماری‌های خودایمنی: لوپوس اریتماتوی سیستمیک، آرتریت روماتوئید، سارکوئیدوز، سندرم شوگرن سندرم گیلن‌باره پلی‌نوروپاتی میلین‌زدای التهابی مزمن (CIDP)
عفونت‌ها	هریس زوستر، اغلب گانگلیونیت ایجاد می‌کند جذام عفونت HIV بیماری لایم - اغلب فلج عصب فاسیال ایجاد می‌کند
ارثی	نوروپاتی شارکو - ماری - توث ^۱ ، نوع ۱: اتوزوم غالب (بسیاری از موارد همراه با مضاعف‌شدگی دنباله در PMP22) نوروپاتی شارکو - ماری - توث، نوع ۳: اتوزوم غالب یا مغلوب (برخی موارد همراه با جهش‌های نقطه‌ای در PMP22) نوروپاتی شارکو - ماری - توث، وابسته به X (جهش‌های ژن کانکسین ۳۲) نوروپاتی ارثی همراه با استعداد به فلج فشاری ^۲ : اتوزوم غالب، حذف در PMP22
سایر موارد	پارانئوپلاستیک، برخی لکودیستروفی‌ها

1- Charcot-Marie-Tooth neuropathy

2- Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy

با کاهش در قدرت دامنه تکانه‌های عصبی همراه است.

نوروپاتی‌های میلین‌زدا با آسیب به سلول‌های شوان یا میلین بدون درگیری نسبی آکسون‌ها مشخص می‌شوند و سبب کاهش غیرطبیعی سرعت هدایت عصب می‌گردند. میلین‌زدایی معمولاً در نواحی بین‌گرهی منفرد به صورت تصادفی رخ می‌دهد. این فرآیند میلین‌زدایی قطعه‌ای نامیده می‌شود (شکل ۱B-۲۱). از نظر ریخت‌شناسی، در نوروپاتی‌های میلین‌زدا، تراکم نسبتاً طبیعی آکسون‌ها همراه با ویژگی‌های میلین‌زدایی قطعه‌ای و ترمیم مشاهده می‌شود. این وضعیت با حضور آکسون‌هایی که غلاف میلینی نازک غیرطبیعی و نواحی بین‌گرهی کوتاه دارند، مشخص می‌گردد (شکل ۱C-۲۱). تغییرات اخیر به بهترین وجهی توسط آماده‌سازی الیاف به صورت الیاف رشته‌رفته شده قابل بررسی است. این روش قابلیت مطالعه چندین ناحیه بین‌گرهی میلینی مجاور را در طول آکسون‌های منفرد فراهم می‌آورد (بعداً توضیح داده شده است). نوروپاتی‌های محیطی اشکال آناتومیک مختلفی دارند و ممکن است ناشی از آسیب انتخابی آکسون‌های حرکتی یا حسی و یا مخلوطی از این دو باشند.

- پلی‌نوروپاتی‌ها معمولاً اعصاب محیطی را به شکلی قرینه و وابسته به طول درگیر می‌کنند. از دست‌رفتن آکسون‌ها به طور نمادین منتشر است و در قسمت‌های دیستال طویل‌ترین اعصاب، واضح‌تر می‌باشد. بیماران معمولاً با از دست‌دادن درک حس و پارستزی مراجعه می‌کنند که از انگشتان پا آغاز شده و به سمت بالا تا زانوها امتداد می‌یابد و سپس دست‌ها را با توزیع «جوراب و دستکش» مبتلا می‌سازد.
- پلی‌نوریت مولتی‌پلکس که در آن آسیب به صورت اتفاقی در قسمت‌هایی از اعصاب ایجاد شده و (به عنوان مثال) منجر به فلج عصب رادیال راست و افتادگی مچ همراه با از دست‌رفتن حس در پای چپ می‌شود.
- یک مونونوروپاتی ساده که تنها یک عصب منفرد را درگیر می‌کند بیش از همه ناشی از آسیب تروماتیک یا گیرافتادگی (مثل سندرم تونل کارپال) است.

اختلالات همراه با آسیب عصب محیطی

بسیاری از بیماری‌های مختلف می‌توانند با نوروپاتی محیطی همراه باشند (جدول ۱-۲۱). ما در اینجا برخی از عناوین انتخابی را به عنوان نمونه‌های بارز نوع خاصی از پلی‌نوروپاتی‌ها (مثل سندرم گیلن‌باره) یا نمونه‌های شایع (مثل نوروپاتی دیابتی) به تفصیل شرح می‌دهیم.

سندرم گیلن باره^(۱)

نوروپاتی معمولاً در مبتلایان به دیابت طول کشیده ایجاد می شود و شامل نوروپاتی اتونوم، رادیکولوپاتی کمری - خاجی و پلی نوروپاتی حسی - حرکتی قرینه دیستال است. اینها ممکن است به تنهایی یا با هم رخ دهند. نوروپاتی اتونوم با تغییر در عملکرد روده، مثانه، قلب و یا عملکرد جنسی مشخص می شود. رادیکولوپاتی کمری - خاجی معمولاً با یک درد غیرقرینه ظاهر می کند که ممکن است به ضعف و آتروفی عضلات اندام تحتانی منجر شود.

پلی نوروپاتی حسی - حرکتی قرینه دیستال، شایع ترین شکل نوروپاتی دیابتی است. آکسون های حسی شدیدتر از آکسون های حرکتی صدمه می بینند. به همین علت پارستزی و کرختی از علایم بالینی غالبند. این شکل از پلی نوروپاتی دیابتی ناشی از دژنراسیون وابسته به طول اعصاب محیطی بوده و به خوبی در یکی از گروه های آکسونی یا میلین زدا قرار نمی گیرد؛ بلکه در واقع ویژگی های هر دو طبقه را نشان می دهد. پاتوژنز نوروپاتی دیابتی پیچیده است. تجمع محصولات نهایی شدیداً گلیکوزیله، هیپرگلیسمی، افزایش سطح گونه های واکنش دهنده اکسیژن، تغییرات عروق ریز، تغییر در متابولیسم آکسونی، سطوح غیرطبیعی پروتئین C و عوامل نوروتروفیک همگی دخیل دانسته شده اند. کنترل شدید قند خون بهترین شکل درمان است.

سندرم گیلن باره یکی از شایع ترین بیماری های تهدیدکننده حیات در دستگاه عصبی محیطی است. این بیماری یک اختلال حاد میلین زدا و سریعاً پیشرونده می باشد که آکسون های حرکتی را مبتلا کرده، باعث ضعف بالارونده می شود و ممکن است به دلیل نارسایی عضلات تنفسی، تنها در طی چند روز باعث مرگ شود. به نظر می رسد این بیماری در اثر یک عفونت یا واکسن که تحمل خودی را درهم می شکند، ایجاد شده و منجر به یک پاسخ خودایمنی می گردد. عوامل عفونی مرتبط با این بیماری عبارتند از کامپیلوباکتر ژژونی، ویروس ابشتاین بار، ویروس سیتومگال و ویروس نقص ایمنی انسانی. آسیب در ریشه اعصاب و قطعات پروگزیمال آنها بیشترین وسعت را داشته و با ارتشاح تک هسته ای غنی از ماکروفاژ همراه است. به نظر می رسد هم پاسخ ایمنی سلولی و هم پاسخ ایمنی هومورال در فرآیند بیماری نقش دارند. درمان شامل پلاسمافرز (جهت خارج کردن آنتی بادی های مضر)، تزریق ایمونوگلوبولین داخل وریدی (که با سازوکار ناشناخته ای پاسخ های ایمنی را مهار می کند) و مراقبت های حمایتی نظیر تهویه مصنوعی می باشد. بیمارانی که از مرحله حاد اولیه نجات پیدا می کنند، معمولاً با گذشت زمان بهبود می یابند.

پلی نوروپاتی میلین زدای التهابی مزمن^(۲)

پلی نوروپاتی میلین زدای التهابی مزمن (CIDP) معمولاً به صورت یک بیماری میلین زدای قرینه ظاهر می کند. اختلالات حرکتی و حسی هر دو شایعند، مثل اشکال در راه رفتن، ضعف، کرختی، درد و احساس مور مور. CIDP نیز همانند سندرم گیلن باره وابسته به ایمنی بوده و در بیماران مبتلا به سایر اختلالات ایمنی نظیر لوپوس اریتماتوی سیستمیک و عفونت HIV به صورت شایع تری رخ می دهد. با این وجود برخلاف سندرم گیلن باره، CIDP سیری مزمن، دارای دوره های عود و بهبودی یا پیش رونده را دنبال می کند. اعصاب محیطی مناطقی از میلین زدایی و میلین سازی مجدد را نشان می دهند (شکل ۲۸-۲۱). در موارد طول کشیده سلول های شوان که به طور مزمن بازسازی شده اند در لایه های متعددی به صورت پوست پیازی اکسون را دربر می گیرند. درمان شامل پلاسمافرز و تجویز داروهای سرکوب کننده ایمنی است. برخی بیماران به طور کامل بهبود می یابند ولی اغلب آنها در اثر حملات عودکننده بیماری علامت دار، عملکرد عصب را به شکل دائمی از دست می دهند.

نوروپاتی محیطی دیابتی

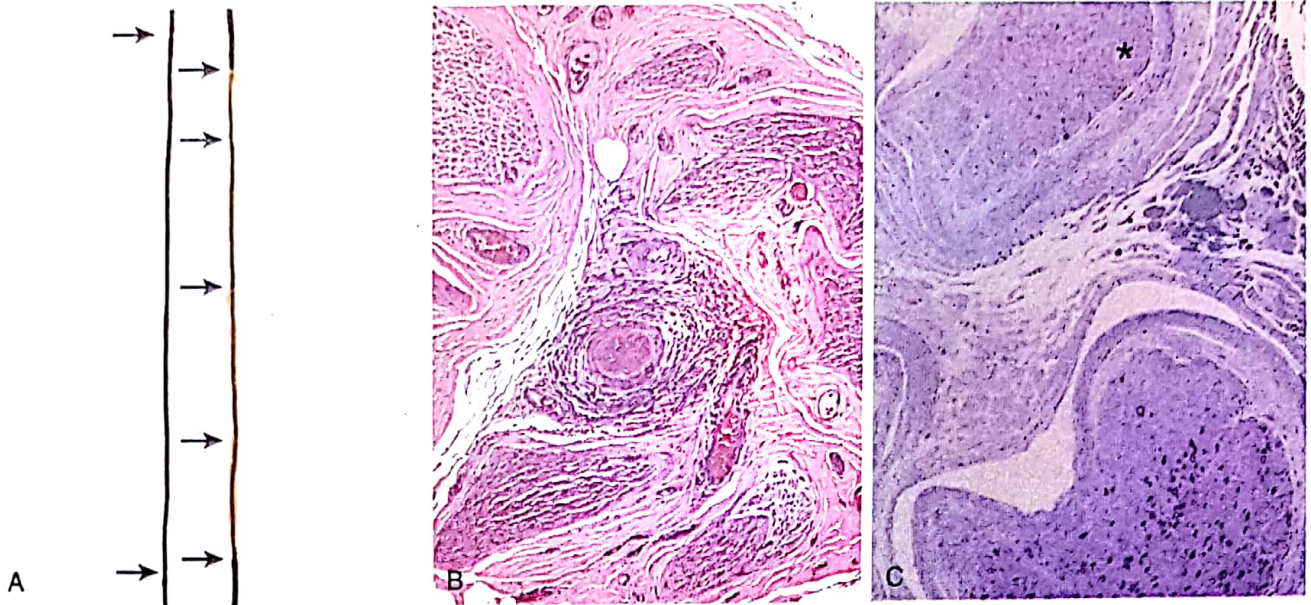
دیابت شایع ترین علت نوروپاتی محیطی است (فصل ۱۹).

اشکال سمی، واسکولیتی و ارثی نوروپاتی محیطی

- داروها و سموم محیطی که در نقل و انتقال آکسونی یا عملکرد اسکلت سلولی تداخل می کنند، اغلب باعث نوروپاتی محیطی می شوند. آکسون های طول تر، مستعدترند؛ بنابراین علایم بالینی اغلب در انتهای دیستال اندام ها واضح تر است.
- اعصاب محیطی در بسیاری از انواع واسکولیت های سیستمیک شامل پلی آرتریت ندوزا، سندرم چرچ اشتراوس و گرانولوماتوز و گتر دچار آسیب می شوند (شکل ۲۸-۲۱) (فصل ۹). در مجموع، آسیب عصب محیطی در حدود یک سوم بیماران مبتلا به واسکولیت در شروع علایم بیماری وجود دارد. شایع ترین تابلوی بالینی مونونوریت مولتی پلکس است که با نوروپاتی محیطی دردناک و غیرقرینه حسی و حرکتی مشخص می شود. درگیری تکه ای در سطح میکروسکوپی نیز نمایان است به طوری که در یک عصب منفرد ممکن است تفاوت قابل توجهی در میزان آسیب آکسونی بین فاسیکول ها وجود داشته باشد (شکل ۲۸-۲۱).

1- Guillain-Barré syndrome

2- Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy



شکل ۲۱-۲. تغییرات آسیب‌شناختی در نوروپاتی‌های محیطی. (A) بازسازی پس از میلین‌زدایی قطعه‌ای. آماده‌سازی الیاف به صورت رشته‌های جدا از هم امکان بررسی آکسون‌های منفرد را در اعصاب محیطی فراهم می‌کند. یک آکسون طبیعی (سمت چپ) دارای غلاف میلینی با قطر یکنواخت است که در گره‌های رانویه (پیکان‌ها) منقطع می‌شود. در مقابل، آکسون سمت راست قطعه‌ای با میلین‌سازی ضعیف را نشان می‌دهد که در آن گره‌های رانویه به صورت غیر یکنواخت توزیع شده‌اند. نواحی میلین‌سازی مجدد به صورت قطعاتی در مجاورت نواحی بین‌گره‌ای با میلین طبیعی قرار گرفته‌اند. (B و C) نوروپاتی واسکولیتی. در B بافت همبند پری‌نوریال حاوی ارتشاح التهابی واسکولوسنتریک می‌باشد که یک رگ کوچک را مسدود کرده است. در C یک رنگ‌آمیزی اختصاصی که آکسون‌های میلین‌دار را به رنگ آبی تیره رنگ‌آمیزی می‌کند، نشان می‌دهد که فاسیکول‌های عصبی در قسمت بالای تصویر (علامت ستاره) برخلاف سایر قسمت‌ها تقریباً تمام آکسون‌های بزرگ میلین‌دار خود را از دست داده‌اند. این تغییرپذیری بین فاسیکولی در تراکم آکسون‌ها، اغلب در نوروپاتی‌های ناشی از آسیب عروقی مشاهده می‌شود.

● بیماری‌های ارثی اعصاب محیطی گروهی از اختلالات ناهمگون ولی نسبتاً شایع هستند که شیوع ۱ تا ۴ در ۱۰,۰۰۰ دارند. آنها ممکن است میلین‌زدا یا آکسونی باشند. اکثر این اختلالات در بزرگسالی تظاهر می‌کنند و سیر کند و پیشرونده‌ای دارند که ممکن است پلی‌نوروپاتی‌های اکتسابی را تقلید نمایند. شایع‌ترین علت این اختلالات جهش در ژن PMP22 است. این ژن پروتئینی را کد می‌کند که جزئی از غلاف میلین می‌باشد.

- دیابت شایع‌ترین علت نوروپاتی محیطی است.
- سندرم گیلن‌باره و پلی‌نوروپاتی میلین‌زدای مزمن ایدیوپاتیک، بیماری‌هایی میلین‌زدا با واسطه ایمنی هستند که به ترتیب سیری حاد و مزمن را دنبال می‌کنند.
- بیماری‌های متابولیک، داروها، سموم، بیماری‌های بافت همبند، واسکولیت‌ها و عفونت‌ها همگی می‌توانند نوروپاتی محیطی ایجاد کنند.
- تعدادی از جهش‌ها سبب نوروپاتی محیطی می‌شوند. بسیاری از آنها بیماری‌هایی دیررس هستند که می‌توانند بیماری‌های اکتسابی را تقلید نمایند.

اختلالات پیوستگاه عصبی - عضلانی

پیوستگاه عصبی - عضلانی ناحیه‌ای اختصاصی بین پایانه‌های سیناپسی عصبی و الیاف عضلانی است. تکانه‌های عصبی، غشاء پیش‌سیناپسی را دپولاریزه کرده، سبب ورود کلسیم به داخل می‌شوند و استیل‌کولین را به شیار سیناپسی آزاد می‌کنند.

خلاصه

نوروپاتی‌های محیطی

- نوروپاتی‌های محیطی ممکن است سبب ضعف و/یا نقایص حسی شوند. آنها ممکن است قرینه بوده و یا اعصاب منفرد را به صورت تصادفی گرفتار کنند.
- نوروپاتی‌های محیطی آکسونی و میلین‌زدا براساس ویژگی‌های بالینی و آسیب‌شناختی قابل افتراقند. برخی اختلالات یک الگوی آسیب مختلط را نشان می‌دهند.

سندرم لامبرت - ایتون^(۲)

سندرم لامبرت - ایتون ناشی از اتوانتی بادی هایی است که عملکرد کانال های کلسیم پیش سیناپسی را مهار کرده و در نتیجه آزادسازی استیل کولین به فضای سیناپسی را کاهش می دهند. برخلاف بیماران مبتلا به میاستنی گراو، در مبتلایان به سندرم لامبرت - ایتون به دنبال تحریکات مکرر ضعف بهبود می یابد زیرا در این حالت کلسیم داخل سلولی کافی برای آزادسازی استیل کولین تأمین می شود.

با این وجود همانند میاستنی گراو، بیماری از طریق سرم بیماران مبتلا قابل انتقال به حیوانات می باشد. این اختلال اغلب پارائتوپلاستیک بوده و به ویژه در بیماران مبتلا به کارسینوم سلول کوچک ریه رخ می دهد. مهارکننده های کولین استراز مؤثر نیستند و بنابراین درمان شامل کاهش دادن تیترا آنتی بادی های مسبب به وسیله پلاسمافرز و یا سرکوب ایمنی است. به دلیل ارتباط قوی این بیماری با سرطان ریه، پیش آگهی کلی برای بیماران مبتلا به سندرم لامبرت - ایتون بدتر از مبتلایان به میاستنی گراو است.

اختلالات متفرقه پیوستگاه عصبی - عضلانی

چندین اختلال دیگر پیوستگاه عصبی - عضلانی نیز شایان ذکرند.

- سندرم های میاستنیک مادرزادی شامل گروهی ناهمگون از بیماری های ژنتیکی هستند که از جهش های مختل کننده عملکرد پروتئین های مختلف پیوستگاه عصبی - عضلانی ناشی می شوند. بسته به پروتئین درگیر، این اختلالات ممکن است در سطح آزادسازی استیل کولین (پیش سیناپسی)، انتقال استیل کولین در طول فضای سیناپسی (سیناپسی) یا پاسخدهی عضله اسکلتی (پس سیناپسی) رخ داده و علائم آنها مطرح کننده سندرم لامبرت - ایتون یا میاستنی گراو باشند. برخی اشکال این اختلالات به درمان با مهارکننده های استیل کولین استراز پاسخ می دهند.
- عفونت ها ممکن است با نقص در انتقال عصبی یا انقباض عضلانی همراه باشند. کلستریدیوم تتانی و کلستریدیوم بوتولینوم (فصل ۸) هر دو نوروتوکسین های بسیار قدرتمندی آزاد می کنند که نقل و انتقال عصبی - عضلانی را مختل می نمایند. سم کزاز (که تتانوسپاسمین هم نامیده

استیل کولین در عرض شیار سیناپسی انتشار می یابد و به گیرنده خود روی غشاء پس سیناپسی متصل می شود و از طریق جفت شدن الکترومکانیکی منجر به دیپولاریزاسیون رشته عضلانی و انقباض می گردد. معمولاً اختلالات پیوستگاه عصبی - عضلانی، ناهنجاری های عملکردی را در غیاب تغییرات قابل توجه در ریخت شناسی ورای تغییرات فوق ساختاری ایجاد می کنند. در این بخش برخی از اختلالات شایع تر یا آنهایی که پاتوژنز جالبی دارند و انتقال پیام در پیوستگاه عصبی - عضلانی را مختل می کنند مورد بحث قرار می گیرند.

میاستنی گراو

میاستنی گراو^(۱) در اثر اتوانتی بادی هایی ایجاد می شود که عملکرد گیرنده های پس سیناپسی استیل کولین را در صفحه انتهایی حرکتی مهار می کنند. این امر سبب تخریب و کاهش گیرنده ها می شود. میزان بروز بیماری حدود ۳ در ۱۰۰,۰۰۰ نفر است. این بیماری می تواند در هر سنی ایجاد شود و (مثل بسیاری از بیماری های خودایمنی) در زنان شایع تر می باشد. بیماری از طریق سرم افراد مبتلا قابل انتقال به حیوانات بوده و این مسئله نشان می دهد که آنتی بادی های در گردش ضد گیرنده استیل کولین در ایجاد بیماری نقش دارند. حدود ۶۰٪ موارد با یک هیپرپلازی واکنشی خاص سلول های B داخل تیموس (که اغلب به آن هیپرپلازی تیموسی می گویند) همراهی دارند و ۲۰٪ دیگر نیز با تیموم (یک تومور سلول های پوششی تیموس، فصل ۱۱) همراه هستند. این ضایعات تیموسی ممکن است تحمل به آنتی ژن های خودی را مختل کرده و زمینه را برای تولید سلول های B و T خودواکنشگر مهیا نمایند.

از نظر بالینی میاستنی گراو اغلب با پتوز (افتادگی پلک ها) یا دیپلوی (دوبینی) ناشی از ضعف عضلات خارج چشمی تظاهر می کند. این شکل ضعف با اغلب فرایندهای میوپاتیک اولیه به وضوح متفاوت است. زیرا در آنها عضلات صورت و خارج چشم به طور نسبی مصون می مانند. شدت ضعف اغلب شدیداً نوساندار است و گاه حتی در عرض چند دقیقه تغییر می کند. به طور مشخص، استفاده مکرر یا تحریک الکتروفیزیولوژیک، ضعف را شدیدتر کرده در حالی که تجویز مهارکننده های کولین استراز قدرت را به طور قابل توجهی بهبود می بخشد. هر دو این ویژگی ها اهمیت تشخیصی دارند. درمان های مؤثر شامل داروهای مهارکننده کولین استراز، سرکوب ایمنی، پلاسمافرز و (در بیماران دچار ضایعات تیموسی) برداشت تیموس می باشد. این مداخلات میزان بقای ۵ ساله را به بیش از ۹۵٪ افزایش داده است.

1- Myasthenia gravis

2- Lambert-Eaton syndrome

ناشی از اختلال در عصب‌دهی عضله می‌باشند، افتراق داده شوند. هر دو اینها با تغییراتی در عملکرد و ریخت‌شناسی عضله همراه هستند ولی هر یک ویژگی‌های مجزایی دارند (شکل ۴-۲۱). وضعیت‌های میوپاتی‌های معمولاً با نکروز قطعه‌ای از رشته‌های عضلانی و بازسازی آنها همراهی دارند (شکل ۴B-۲۱). همان‌طور که بعداً بحث خواهد شد، انواع خاصی از میوپاتی‌ها ویژگی‌های ریخت‌شناسی دیگری از قبیل ارتشاح التهابی یا انکلوژیون‌های داخل سلولی را نیز نشان می‌دهند. گسستگی عضلات توسط فیبروز اندومیزیال یا جایگزینی چربی ویژگی مزمن شدن بیماری است که در وضعیت‌های میوپاتیک و نوروپاتیک مشاهده می‌شود.

آتروفی رشته عضلانی در بین فرآیندهای نوروپاتیک و میوپاتیک مشترک است. با این وجود برخی اختلالات طرح‌های خاصی از آتروفی را نشان می‌دهند که در ادامه آمده است:

- تغییرات نوروپاتیک با دسته‌شدن الیاف براساس نوعشان^(۱) و آتروفی گروهی مشخص می‌شوند. تغییر در عصب‌دهی عضله باعث ایجاد گروه‌های بزرگتری متشکل از یک نوع رشته عضلانی شده و در نتیجه توزیع شطرنجی طبیعی جای خود را به دستجاتی از رشته‌های نوع I یا II می‌دهد (شکل ۴D-۲۱). وجود واحدهای حرکتی کمتر ولی بزرگ‌تر و نیز تفکیک رشته‌های عضلانی دارای عصب منجر به ایجاد گروه‌هایی از رشته‌های آتروفیک می‌شود (شکل ۴C-۲۱). قابل توجه است که نوع رشته‌های عضلانی، ویژگی ذاتی آنها نیست و توسط نورون حرکتی عصب دهنده به آنها تعیین می‌شود. بنابراین چنانچه آسیب و بازسازی اعصاب محیطی عصب‌دهی عضلات را تغییر دهد، توزیع رشته‌های عضلانی نوع I و II هم تغییر می‌کند. تخریب و بازسازی رشته‌های منفرد و ارتشاح التهابی معمولاً در اختلالات عضله اسکلتی ناشی از عصب‌دهی غیرطبیعی وجود ندارد.

- عدم استفاده طولانی مدت از عضلات به هر علتی (مثلاً استراحت طولانی در بستر، استخوان شکسته‌ای که گچ گرفته شده است) ممکن است باعث آتروفی کانونی یا منتشر عضلانی شود که الیاف نوع II را بیش از الیاف نوع I تحت تأثیر قرار می‌دهد.
- تماس با گلوکوکورتیکوئیدها چه به صورت برون‌زاد و چه درون‌زاد (مثلاً در سندرم کوشینگ) می‌تواند باعث آتروفی عضلانی شود. عضلات پروگزیمال و رشته‌های عضلانی نوع II بیشتر تحت تأثیر این عوامل قرار می‌گیرند.

می‌شود)، عمل نورون‌های مهاری را متوقف کرده و سبب افزایش ترشح استیل‌کولین و انقباض مداوم عضله و اسپاسم (تتانوس) می‌شود. برعکس، سم بوتولینوم آزادسازی استیل‌کولین را مهار کرده و یک فلج شل ایجاد می‌کند. سم خالص شده (بوتاکس) پس از تزریق به میزان قابل توجهی پایدار می‌ماند. از این خصوصیت به طور گسترده‌ای برای مقابله با چین و چروک و سایر وضعیت‌های همراه با فعالیت ناخواسته عضلانی (نظیر بلفاروسپاسم و استرابیسم) استفاده می‌شود.

خلاصه

اختلالات پیوستگاه عصبی - عضلانی

- اختلالات پیوستگاه عصبی - عضلانی با ضعفی تظاهر می‌کنند که اغلب، عضلات صورت و خارج چشم را تحت تأثیر قرار می‌دهد و ممکن است شدت آن نوسان قابل توجهی داشته باشد.
- میاستنی گراو و سندرم لامبرت - ایتون هر دو اختلالاتی با واسطه ایمنی بوده و به ترتیب در اثر آنتی‌بادی‌هایی بر ضد گیرنده‌های پیش‌سیناپسی استیل‌کولین و کانال‌های کلسیم پس‌سیناپسی رخ می‌دهند.
- میاستنی گراو اغلب با هیپرپلازی تیموسی یا تیموم همراهی دارد. سندرم لامبرت - ایتون در اکثریت موارد یک اختلال پارائونئوپلاستیک است و بیشترین ارتباط را با سرطان سلول کوچک ریه دارد.
- نقایص ژنتیکی در پروتئین‌های پیوستگاه عصبی - عضلانی و نیز سموم باکتریایی می‌توانند اختلالات علامت‌داری در نقل و انتقال عصبی - عضلانی ایجاد کنند.

اختلالات عضله اسکلتی

اشکال آسیب عضله اسکلتی

عضله اسکلتی از انواع مختلفی از رشته‌ها تشکیل شده که به طور کلی به رشته‌های نوع I «هوازی» با انقباض آهسته و رشته‌های نوع II «بی‌هوازی» با انقباض سریع تقسیم‌بندی می‌شوند. توزیع طبیعی این رشته‌ها به شکل صفحه شطرنج است (شکل ۱A-۲۱). عملکرد هر دو نوع رشته به مجموعه پروتئینی منحصر به فرد سازنده سارکومرها، مجموعه دیستروفین - گلیکوپروتئین (شکل ۳-۲۱) و نیز آنزیم‌های تأمین‌کننده نیازهای متابولیک خاص عضله بستگی دارد. بیماری‌های اولیه عضله یا میوپاتی‌ها باید از تغییرات نوروپاتیک ثانویه که

1- fiber type grouping

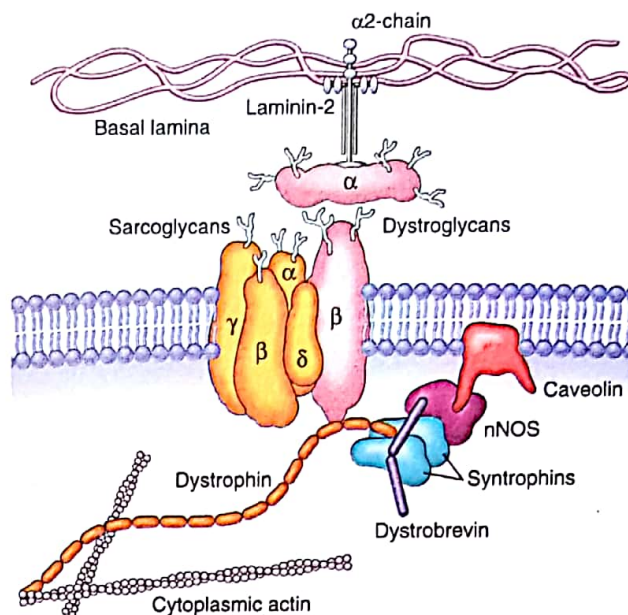
طبقه‌بندی قدیمی براساس طرح وراثتی و ویژگی‌های بالینی تبعیت می‌کند. با این وجود لازم به ذکر است که طبقه‌بندی دیستروفی‌های عضلانی براساس دیدگاه‌های جدید نسبت به پاتوژنز مولکولی این اختلالات و ارتباطات فنوتیپی - ژنوتیپی آنها در حال تغییر است. به عنوان مثال جهش در چندین ژن متفاوت به صورت دیستروفی عضلانی کمربند اندامی^(۱) که اتوزوم مغلوب است، تظاهر می‌کند در حالی که جهش‌های متفاوت در یک ژن منفرد (مثل دیستروفین) سبب دو فنوتیپ بالینی کاملاً متفاوت یعنی دیستروفی‌های عضلانی دوشن^(۲) و بکر^(۳) می‌شوند.

دیستروفینوپاتی‌ها؛ دیستروفی عضلانی دوشن و بکر

دیستروفینوپاتی‌ها شایع‌ترین اشکال دیستروفی‌های عضلانی هستند. دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) و دیستروفی عضلانی بکر (BMD) دو تظاهر مهم این بیماری بوده که با جهش‌هایی در ژن دیستروفی مرتبط‌اند. میزان بروز دیستروفی عضلانی دوشن معادل یک در ۳۵۰۰ تولد زنده مذکر است و یک سیر کشنده اجتناب‌ناپذیر را دنبال می‌کند. از نظر بالینی DMD تا سن ۵ سالگی علامت‌دار می‌شود. اکثر بیماران در سنین نوجوانی (۱۳ تا ۱۹ سال) وابسته به صندلی چرخدار شده و در اوایل بزرگسالی در اثر این بیماری فوت می‌کنند. دیستروفی عضلانی بکر شیوع کمتری داشته و بسیار خفیف‌تر است.

ریخت‌شناسی

تغییرات بافت‌شناسی عضلات مبتلا در DMD و BMD مشابهند ولی در BMD خفیف‌تر می‌باشند (شکل ۵-۲۱). شاه‌علامت این بیماری‌ها و سایر دیستروفی‌های عضلانی، نکروز مداوم و بازسازی رشته‌های عضلانی است. جایگزینی پیش‌رونده بافت عضلانی توسط فیبروز و چربی، حاصل پیشی‌گرفتن دژنراسیون بر ترمیم می‌باشد. در اثر ترمیم مداوم، رشته‌های عضلانی اختلاف اندازه قابل توجهی پیدا می‌کنند و هسته‌های آنها به صورت غیرطبیعی در داخل رشته قرار می‌گیرند. هم DMD و هم BMD عضله قلبی را نیز مبتلا می‌کنند و درجات متغیری از هیپرتروفی الیاف عضلانی و فیبروز بینابینی را نشان می‌دهند.



شکل ۲۱-۳. مجموعه دیستروفین - گلیکوپروتئین (DGC). این مجموعه از گلیکوپروتئین‌ها غشاء سلولی (سارکولم) را به پروتئین‌های بستر خارج سلولی نظیر لامینین - ۲ و نیز به اسکلت سلولی در داخل سلول متصل می‌کند. یکی از ارتباطات کلیدی توسط دیستروفین (یک پروتئین داربستی) میسر می‌شود که اسکلت سلولی میوفیبریلی را به دیستروگلیکان‌ها و سارکوکلیکان‌های عرض غشایی متصل کرده و همچنین به کمپلکس‌های حاوی دیستروبروین، سین‌تروفین، نیتریک‌اکساید سنتتاز نورونی (nNOS) و کاونولین اتصال می‌یابد. اینها در مسیرهای ارسال پیام داخل سلولی دخیلند. جهش در دیستروفین با دیستروفی‌های عضلانی وابسته به X دوشن و بکر همراه است. جهش در کاونولین و پروتئین‌های سارکوکلیکان با دیستروفی‌های عضلانی اتوزومی کمربند اندامی همراهی دارد و در نهایت جهش در $\alpha 2$ لامینین (مروژین) سبب نوعی دیستروفی عضلانی مادرزادی می‌شود.

اختلالات ارثی عضله اسکلتی

اختلالات ارثی که عضلات اسکلتی را درگیر می‌کنند شامل دیستروفی‌های عضلانی، دیستروفی‌های عضلانی مادرزادی و میوپاتی‌های مادرزادی هستند. دیستروفی‌های عضلانی بیماری‌هایی ارثی هستند و باعث آسیب پیش‌رونده عضلانی در بیمارانی می‌شوند که اغلب هنگام تولد سالم به نظر می‌آیند. دیستروفی‌های عضلانی مادرزادی بیماری‌هایی پیش‌رونده با شروع زودرس می‌باشند. برخی از آنها با تظاهراتی در دستگاه عصبی مرکزی همراهند. میوپاتی‌های مادرزادی گروهی ناهمگون از بیماری‌های ارثی هستند که در حوالی تولد یا اوایل کودکی ظاهر شده و نقایصی نسبتاً پایدار ایجاد می‌کنند. بحث بعدی درباره دیستروفی‌های عضلانی است که از یک

1- Limb-girdle muscular dystrophy

2- Duchenne

3- Becker

پاتورژن

بخشی فزاینده از عضلات جای خود را به بافت چربی و فیبروز اندومیزیال می‌دهند. آسیب و فیبروز عضله قلبی ممکن است باعث نارسایی قلب و آریتمی شود و منجر به مرگ گردد. گرچه هیچ ناهنجاری ساختاری در دستگاه عصبی مرکزی مشاهده نشده است، ولی گاه اختلالات شناختی نیز روی می‌دهد و حتی ممکن است آنقدر شدید باشد که به صورت عقب‌ماندگی ذهنی ظاهر کند. به دلیل تخریب مداوم عضلانی، سطوح بالای کراتین‌کیناز سرمی در بدو تولد وجود داشته و در دهه اول عمر نیز پایدار می‌ماند. ولی در جریان پیشرفت بیماری و به دنبال از دست‌رفتن توده عضلانی سطح آن افت می‌کند. مرگ در نتیجه نارسایی تنفسی، پنومونی و عدم جبران قلبی رخ می‌دهد.

BMD در اواخر کودکی یا نوجونی علامتدار می‌شود و میزان پیشرفت آن کندتر و متغیرتر است. بسیاری از بیماران به بزرگسالی رسیده و طول عمر نسبتاً طولانی دارند. ممکن است درگیری قلبی، ویژگی بالینی بارز بیماری بوده و علی‌رغم فقدان ضعف قابل توجه عضله اسکلتی منجر به مرگ شود.

سایر دیستروفی‌های عضلانی وابسته به X و اتوزومی

سایر اشکال دیستروفی‌های عضلانی دارای برخی ویژگی‌های مشترک با DMD و BMD هستند ولی خصوصیات بالینی، ژنتیکی و آسیب‌شناختی متفاوتی دارند.

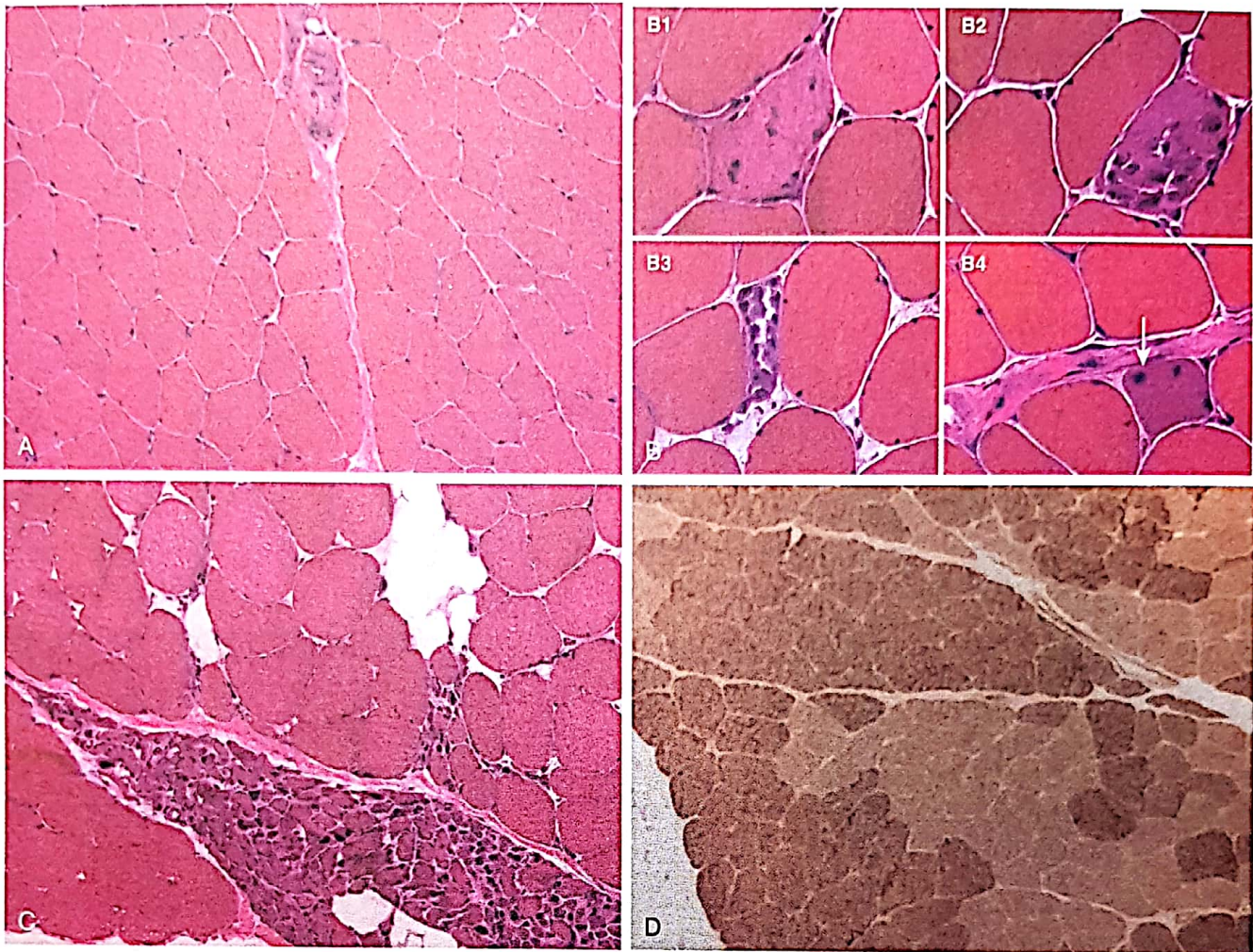
- دیستروفی میوتونیک: میوتونی (انقباض غیرارادی مداوم گروهی از عضلات) نشانه عصبی - عضلانی اصلی در دیستروفی میوتونیک به شمار می‌رود. بیماران، اغلب از سفتی و اشکال در آزادکردن دست چنگ شده (مثلاً بعد از دست‌دادن) شاکی هستند. دیستروفی میوتونیک به صورت یک صفت اتوزوم غالب به ارث می‌رسد. بیش از ۹۵٪ مبتلایان به دیستروفی میوتونیک جهش‌هایی در ژن کدکننده پروتئین کیناز دیستروفیا میوتونیکا (DMPK) دارند. در افراد طبیعی این ژن حاوی کمتر از ۳۰ تکرار از توالی CTG می‌باشد در حالی که در افراد شدیداً مبتلا ممکن است چندین هزار تکرار از این توالی موجود باشد. بنابراین دیستروفی میوتونیک در گروه اختلالات مرتبط با گسترش تکرارهای سه نوکلئوتیدی قرار می‌گیرد (فصل ۶). همان‌گونه که در سایر اختلالات با جهش‌های مشابه انتظار داریم، دیستروفی میوتونیک نیز پدیده *anticipation* را نشان می‌دهد. در این پدیده با گذشت هر نسل علائم بیماری بدتر می‌شود که علت آن گسترش بیشتر تکرارهای سه‌نوکلئوتیدی می‌باشد. تکرارهای CTG در ناحیه ترجمه

BMD و BMD هر دو ناشی از جهش‌های «حذف عملکرد» در ژن دیستروفین مستقر بر روی بازوی کوتاه کروموزوم X (Xp21) هستند. دیستروفین پروتئین بسیار بزرگی است (با وزن مولکولی ۴۲۷kD) که در عضله اسکلتی و قلبی، مغز و اعصاب محیطی یافت می‌شود. این پروتئین جزئی از مجموعه دیستروفین - گلیکوپروتئین (شکل ۳-۲۱) می‌باشد. این مجموعه سلول عضلانی را در حین انقباض پایدار نگه می‌دارد و ممکن است از طریق برهمکنش با سایر پروتئین‌ها در پیام‌رسانی سلولی دخیل باشد. به نظر می‌رسد نقایص مجموعه دیستروفین - گلیکوپروتئین، سلول عضلانی را مستعد پارگی‌های موقتی غشاء در حین انقباض می‌نماید که منجر به ورود کلسیم و احتمالاً اختلال در پیام‌رسانی داخل سلولی می‌شود. در نتیجه دژنراسیون الیاف عضلانی رخ داده که به مرور زمان از ظرفیت ترمیم فراتر می‌رود. مجموعه دیستروفین - گلیکوپروتئین برای عملکرد عضله قلب نیز اهمیت دارد و به همین دلیل در نهایت بسیاری از بیماران دچار کاردیومیوپاتی می‌شوند.

ژن دیستروفین تقریباً ۲/۴ مگاباز طول دارد (حدود ۱٪ از کروموزوم X) و بنابراین یکی از بزرگترین ژن‌های انسان را تشکیل می‌دهد. اندازه بزرگ این ژن تا حدی مستعدبودن آن را نسبت به جهش‌های تک‌گیر مختل‌کننده تولید دیستروفین توجیه می‌کند. شایع‌ترین شکل جهش حذف‌ها هستند و جهش‌های تغییر چارچوب^(۱) و نقطه‌ای در مقام‌های بعدی قرار دارند. نمونه‌های بیوپسی عضله از بیماران مبتلا به DMD فقدان کامل دیستروفین را نشان می‌دهند در حالی که در BMD جهش‌ها باعث می‌شوند مقداری دیستروفین (البته به شکلی ناقص) ساخته شود. بنابراین شدت بیماری با میزان کمبود دیستروفین متناسب است.

ویژگی‌های بالینی

اغلب اولین نشانه‌های DMD شامل فقدان ظرافت در حرکات و عدم توانایی در برابری کردن با همسالان، به دلیل ضعف عضلانی می‌باشد. ضعف به طور معمول از کمر بند لگنی آغاز شده و سپس کمر بند شانه‌ای را درگیر می‌کند. بزرگ شدن عضلات ساق که سودوهایپرتروفی نامیده می‌شود یکی از یافته‌های فیزیکی زودرس و مهم است. افزایش حجم عضلانی در ابتدا ناشی از هایپرتروفی الیاف عضلانی می‌باشد ولی از آنجا که این الیاف عضلانی به طور پیشرونده دچار تخریب می‌شوند،

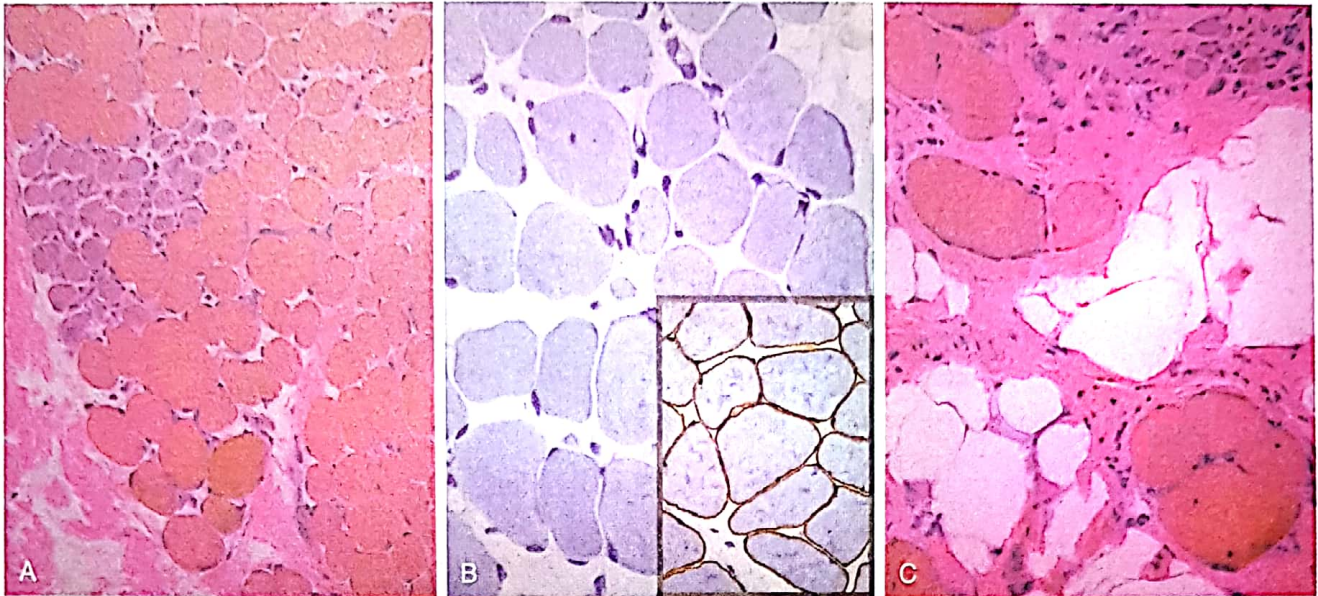


شکل ۴-۲۱. اشکال آسیب عضله اسکلتی. (A) عضله اسکلتی طبیعی حاوی رشته‌های عضلانی چندوجهی نسبتاً یک شکل است که هسته‌های آنها در محیط قرار گرفته‌اند و به صورت متراکم درون فاسیکول‌ها به هم فشرده شده‌اند. این فاسیکول‌ها توسط بافت همبند ناچیزی از هم جدا می‌شوند. یک سبوم پری میزیال بین فاسیکولی حاوی یک رگ خونی مشاهده می‌شود (بالا، در وسط). (B) وضعیت‌های میوپاتیک اغلب با تکروز قطعه‌ای و بازسازی رشته‌های عضلانی منفرد همراهند. سلول‌های تکروتیک (B1-B3) توسط تعداد متفاوتی از سلول‌های التهابی ارتشاح یافته‌اند. رشته‌های عضلانی بازسازی شده (B4، پیکان) با بازوفیلی سیتوپلاسم و بزرگ شدن هستک (در این بزرگ‌نمایی دیده نمی‌شود) مشخص می‌شوند. (C و D) دسته‌هایی از رشته‌های عضلانی آتروفیک (C) (آتروفی گروهی) و دسته‌بندی براساس نوع رشته (D). وجود نواحی که در آنها الیاف عضلانی تنها از یک نوع رشته تشکیل شده‌اند ویژگی بازآرایی نورونیک است. واکنش ATPase که در D نشان داده شده است روشی برای افتراق بین انواع رشته‌ها می‌باشد و در آن الیاف نوع I روشن‌تر از الیاف نوع II رنگ می‌گیرند. به از دست رفتن طرح صفحه شطرنجی توجه کنید (شکل ۱A-۲۱).

● دیستروفی‌های عضلانی کمربند اندامی^(۱). این دیستروفی‌های عضلانی اتوزوم ترجیحاً عضلات پروگزیمال تنه و اندام‌ها را درگیر می‌کنند. اساس ژنتیکی آنها ناهمگون است. این فهرست در حال رشد شامل حداقل ۶ زیرگروه اتوزوم غالب و ۱۲ زیرگروه اتوزوم مغلوب می‌باشد. برخی از جهش‌های مسبب، مجموعه دیستروفین - گلیکوپروتئین (بجز خود دیستروفین) را تحت تأثیر قرار

نشته ۳' mRNA DMPK قرار گرفته است و نحوه ایجاد بیماری توسط آن ناشناخته می‌باشد. بیماری اغلب در اواخر کودکی با اختلال در راه رفتن تظاهر می‌کند که ناشی از ضعف دورسی‌فلکسورهای پا بوده و به دنبال آن ضعف عضلات داخلی دست و اکستانسورهای مچ دست، آتروفی عضلات صورت و پتوز رخ می‌دهد. سایر بافت‌ها نیز ممکن است مبتلا شوند و به صورت آریتمی‌های قلبی، آب مروارید، ریزش موی زودرس در ناحیه پیشانی، اختلالات غدد درون ریز و آتروفی بیضه تظاهر می‌کنند.

1- Limb-girdle



شکل ۵-۲۱. دیسترونی عضلانی دوشن. تصاویر بافت‌شناسی نمونه‌های بیوپسی عضله از دو برادر. A و B نمونه‌های گرفته شده از یک پسر بچه ۳ ساله. C نمونه حاصل از برادر ۹ ساله او. همان طور که در A دیده می‌شود، در سنین پایین‌تر ساختار فاسیکولی عضله حفظ می‌شود ولی الیاف عضلانی تفاوت‌هایی را در اندازه نشان می‌دهند. علاوه بر این دسته‌ای از رشته‌های عضلانی بازوفیل در حال بازسازی (سمت چپ) و فیبروز خفیف اندومیزیال به صورت بافت همبند صورتی‌رنگ موضعی در بین الیاف عضلانی مشاهده می‌شوند. در B رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی فقدان کامل دیستروفین مرتبط با غشاء را نشان می‌دهد که در عضله طبیعی (درون کادر) به رنگ قهوه‌ای مشاهده می‌شود. در C بیوپسی از برادر بزرگتر پیشرفت بیماری را نشان می‌دهد که با تفاوت قابل ملاحظه در اندازه رشته‌های عضلانی، جایگزینی چربی و فیبروز اندومیزیال مشخص می‌گردد.

آریتمی‌هایی همراه است که در حدود ۴۰٪ بیماران منجر به مرگ ناگهانی می‌شود.

● دیسترونی فاسیواسکاپولوهومرال نوعی دیسترونی عضلانی اتوزوم غالب است که معمولاً با حذف‌هایی در ناحیه کروموزومی 4q35 همراهی دارد. ارتباط پاتوفیزیولوژیک بین این نقایص کروموزومی و فنوتیپ بیماری ناشناخته است. اکثر بیماران تا سن ۲۰ سالگی علامت‌دار می‌شوند که معمولاً به دلیل ضعف در عضلات صورت و شانه می‌باشد. همچنین در این بیماران ضعف قسمت تحتانی تنه و دورسی‌فلکسورهای پا نیز وجود دارد. اکثریت بیماران طول عمر طبیعی دارند.

درگیری کانال‌های یونی (چنل‌پاتی‌ها)^(۵)، میوپاتی‌های متابولیک و میوپاتی‌های میتوکندریایی

سایر اختلالات مهم ارثی عضله اسکلتی ناشی از نقص در کانال‌های یونی (چنل‌پاتی‌ها)، متابولیسم و عملکرد میتوکندریایی

می‌دهند. سایرین، پروتئین‌های دخیل در انتقال وزیکولی و ترمیم غشاء سلول پس از آسیب (کائولین - ۳^(۱)) و دیس‌فرلین^(۲)، پروتئین‌های اسکلت سلولی یا تغییرات پس از ترجمه دیستروگلیکان^(۳) (جزئی از مجموعه دیستروفین - گلیکوپروتئین) را درگیر می‌کنند.

● دیسترونی عضلانی *Emery-Dreifuss* (EMD) اختلالی نادر ولی جالب توجه است که در اثر جهش‌های درگیرکننده پروتئین‌های ساختاری موجود در هسته ایجاد می‌شود. یکی از اشکال وابسته به X بیماری ناشی از جهش در ژن کدکننده پروتئین امرین^(۴) است در حالی که یک شکل اتوزوم غالب این بیماری در اثر جهش در ژن کدکننده لامین A/C پدید می‌آید. این فرضیه مطرح شده است که نقص در چنین پروتئین‌هایی تمامیت ساختاری هسته را در سلول‌های تحت استرس مکانیکی مکرر (مثل عضلات اسکلتی و قلبی) مختل می‌کند. این پروتئین‌ها همچنین ممکن است تنظیم‌کننده ساختار کروماتین باشند. تابلوی بالینی این بیماری با ضعف و اضمحلال پیشرونده عضلات، جمع‌شدگی آرنج و قوزک پا و بیماری قلبی مشخص می‌شود. درگیری قلبی شدید بوده و با کاردیومیوپاتی و

1- Caveolin-3

2- dysferlin

3- dystroglycan

4- emerin

5- Channelopathies

هستند.

• میوپاتی‌های کانال یونی گروهی از اختلالات خانوادگی هستند که با میوتونی، حملات عودکننده فلج هیپوتونیک همراه با سطوح غیرطبیعی پتاسیم سرم و یا هر دو این تظاهرات مشخص می‌شوند. همان طور که از نام این اختلالات بر می‌آید، این بیماری‌ها از نقایص ارثی در ژن‌های کدکننده کانال‌های یونی منشأ می‌گیرند. فلج دوره‌ای هیپرکالمیک ناشی از جهش در ژن کدکننده پروتئین کانال سدیم عضله اسکلتی، SCN4A، می‌باشد که ورود سدیم را در جریان انقباض تنظیم می‌کند. هیپرترمی بدخیم سندرمی نادر است که با یک وضعیت هیپرمتابولیک شدید (تاکی‌کاردی، تاکی‌پنه، اسپاسم عضلانی و در نهایت هیپرپایرکسی) مشخص می‌شود. هنگامی که به بیماران دچار جهش در گیرنده ریانودین (یک پروتئین کانال آزادسازی کلسیم)، در حین جراحی عوامل بیهوشی هالوژن‌دار یا سوکسینیل‌کولین تجویز می‌شود، هیپرترمی بدخیم ایجاد می‌گردد. برخی از این بیماران ویژگی‌های یک میوپاتی مادرزادی به نام «بیماری هسته مرکزی»^(۱) را نیز نشان می‌دهند. علت این نامگذاری تجمع میوفیبریل‌های سازمان‌نیافته در مرکز رشته عضلانی می‌باشد.

• میوپاتی‌های ناشی از خطاهای مادرزادی در متابولیسم شامل اختلالات تولید و تجزیه گلیکوژن (فصل ۶) و ناهنجاری‌های مرتبط با چربی‌ها می‌باشند. ناهنجاری‌های مرتبط با چربی‌ها شامل اختلالات سیستم انتقال کارنیتین یا کمبودهایی در سیستم آنزیمی دهیدروژناز میتوکندریایی هستند که هر دو این اختلالات می‌توانند منجر به تجمع قابل توجه چربی در میوسیت‌ها شوند (میوپاتی‌های لیپیدی). این اختلالات ذخیره‌ای ممکن است به صورت یک بیماری سیستمیک تظاهر کنند یا فنوتیپی اختصاصی برای عضلات ایجاد نمایند. برخی از اینها با آسیب مداوم و ضعف عضلانی همراهی دارند. سایر موارد حملات تکرارشونده آسیب عضلانی ناشی از ورزش شدید یا گرسنگی را نشان می‌دهند که گاه با نارسایی حاد کلیه و میوگلوبینوری (رابدومیولیز) همراه می‌باشند.

• میوپاتی‌های میتوکندریایی از جهش‌هایی در ژنوم میتوکندریایی یا هسته‌ای منشأ می‌گیرند، زیرا برخی از آنزیم‌های میتوکندریایی در DNA هسته‌ای کد می‌شوند. انواعی از بیماری که ناشی از جهش‌های میتوکندریایی هستند توارث مادری دارند (فصل ۶). میوپاتی‌های میتوکندریایی معمولاً در اوایل بزرگسالی با ضعف عضلات پروگزیمال و گاه با درگیری شدید عضلات چشمی

(افتالموپلژی خارجی) تظاهر می‌کنند. به علاوه ممکن است علائم و نشانه‌های عصبی، اسیدوز لاکتیک و کاردیومیوپاتی هم وجود داشته باشد. برخی بیماری‌های میتوکندریایی با ریخت‌شناسی طبیعی عضله همراهند در حالی که سایرین تجمعاتی از میتوکندری‌های غیرطبیعی را نشان می‌دهند. این موارد اخیر نمایی به صورت لکه‌های قرمز رنگ در رنگ‌آمیزی‌های اختصاصی نشان می‌دهند و الیاف قرمز مضرس^(۲) نامیده می‌شوند. در بررسی فراساختاری اینها مربوط به تجمعات غیرطبیعی از میتوکندری‌هایی با شکل و اندازه نامعومول هستند که برخی از آنها حاوی انکلوزیون‌های پاراکریستالی «جایگاه پارک»^(۳) می‌باشند.

اختلالات اکتسابی عضله اسکلتی

یک گروه متنوع از اختلالات اکتسابی با ضعف عضلانی، کرامپ عضلانی یا درد عضلانی تظاهر می‌کند. این گروه شامل میوپاتی‌های التهابی، آسیب‌های سمی عضلات، رابدومیولیز پس از عفونت و انفارکتوس عضله در جریان دیابت می‌باشد. در اکثر موارد این اختلالات در بالغین به شکل حاد یا تحت حاد رخ می‌دهند.

میوپاتی‌های التهابی

پلی‌میوزیت، درماتومیوزیت و میوزیت جسم انکلوزیونی مهم‌ترین انواع میوپاتی‌های التهابی اولیه هستند. سایر اختلالات ایمنی (مثل SLE و سارکوئیدوز) نیز می‌توانند عضله اسکلتی را درگیر نمایند.

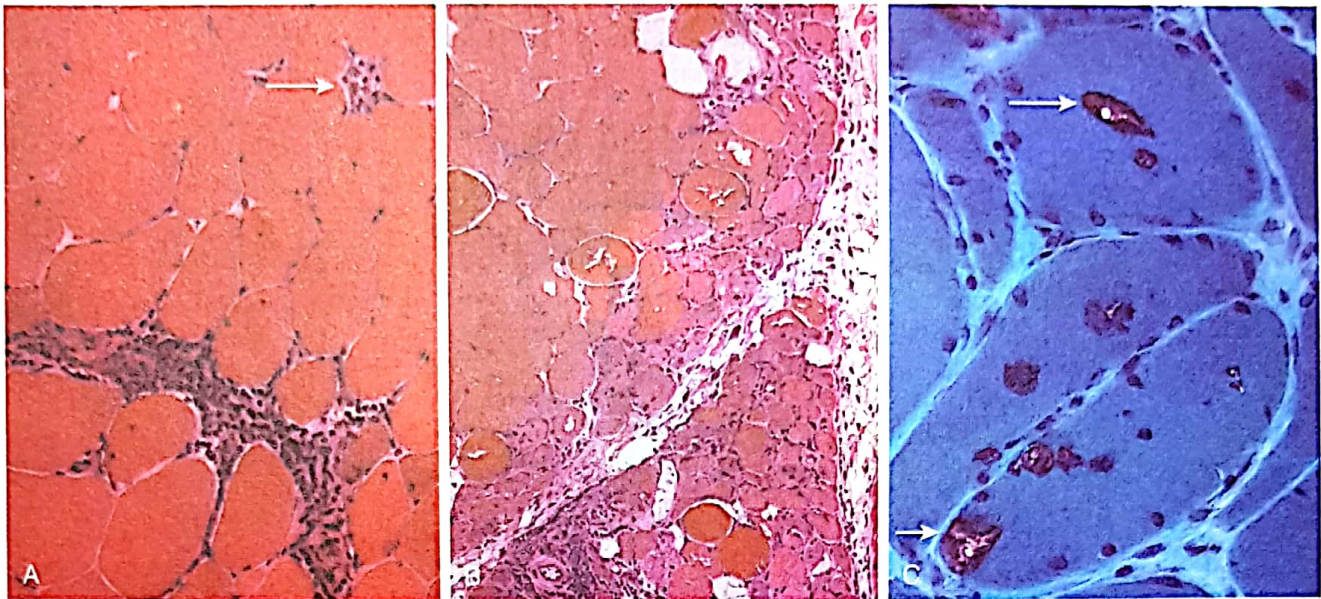
• پلی‌میوزیت یک اختلال خودایمنی مرتبط با افزایش بیان مولکول MHC کلاس I روی رشته‌های عضلانی است و عمدتاً با ارتشاح التهابی اندومیزیوم حاوی سلول‌های T سیتوتوکسیک CD8⁺ همراه می‌باشد. حمله خودایمنی سبب نکروز رشته عضلانی و سپس بازسازی آن می‌شود (شکل ۶A-۲۱). بیماران مبتلا به پلی‌میوزیت، اغلب به وسیله کورتیکواستروئیدها یا سایر عوامل سرکوب ایمنی با موفقیت درمان می‌شوند.

• درماتومیوزیت شایع‌ترین میوپاتی التهابی در بچه‌ها است و در آنها به صورت یک بیماری منفرد بروز می‌کند. در بالغین این بیماری ممکن است به صورت یک اختلال پارانئوپلاستیک ظاهر شود. البته در هر دو مورد به نظر

1- central core disease

2- ragged red fibers

3- parking lot inclusions



شکل ۶-۲۱. میوپاتی‌های التهابی. (A) پلی‌میوزیت با ارتشاح التهابی اندومیزیال و نکروز الیاف عضلانی (پیکان) مشخص می‌شود. (B) درماتومیوزیت اغلب آتروفی واضح پری‌فاسیکولار و پاراسپتال را نشان می‌دهد. (C) میوزیت جسم‌انکلوژیونی، الیاف عضلانی را نشان می‌دهد که حاوی واکوئل‌های حاشیه‌دار می‌باشند (پیکان‌ها). رنگ آمیزی گوموری تریکروم تغییر یافته.

است. سایر ویژگی‌های معمول میوپاتی‌های التهابی مزمن شامل تغییرات میوپاتیک، ارتشاح سلول‌های تک‌هسته‌ای، فیبروز اندومیزیال و جایگزینی چربی نیز مشاهده می‌شوند. بیماری سیری مزمن و پیش‌رونده را دنبال می‌کند و در کل به خوبی به عوامل سرکوب ایمنی پاسخ نمی‌دهد. این ویژگی مطرح‌کننده ثانویه بودن التهاب می‌باشد.

میوپاتی‌های سمی

تعدادی از آزارها شامل عوامل درون‌زاد (مثل تیروکسین) و عوامل برون‌زاد (مثل مسمومیت حاد با الکل، داروهای مختلف) می‌توانند باعث آسیب سمی عضله شوند.

- میوپاتی تیروتوکسیک ممکن است به شکل ضعف حاد یا مزمن عضلات پروگزیمال نمایان شود و می‌تواند اولین نشانه تیروتوکسیکوز باشد. یافته‌های بافت‌شناسی شامل نکروز و بازسازی رشته‌های عضلانی است.
- میوپاتی الکلی ممکن است به دنبال زیاده‌روی در نوشیدن مشروبات الکلی رخ دهد. رابدومیولیز ممکن است شدید بوده و ثانویه به میوگلوبینیوری باعث نارسایی حاد کلیه شود. بیماران معمولاً از درد حاد عضلانی شاکی هستند که ممکن است منتشر بوده یا محدود به یک گروه از عضلات باشد. در بررسی میکروسکوپی تورم، نکروز و بازسازی میوسیت‌ها مشاهده می‌شود.

می‌رسد که بیماری اساس خودایمنی داشته باشد. در بررسی میکروسکوپی، ارتشاح سلول‌های تک‌هسته‌ای در اطراف عروق، «حذف» مویرگ‌ها، حضور انکلوژیون‌های موسوم به توبولورتیکولار در سلول‌های اندوتلیال و آسیب رشته‌های عضلانی با طرح پاراسپتال یا پری‌فاسیکولار (شکل ۶B-۲۱) مشاهده می‌شود. محصولات ژنی القاشده با اینترفرون نوع ۱ در عضلات مبتلا قویاً دچار تنظیم افزایشی می‌شوند. برخی بیماران دارای آنتی‌بادی‌های نسبتاً اختصاصی برای درماتومیوزیت هستند، که شامل آنتی‌بادی‌هایی علیه Mi-2 (یک هلیکاز هسته‌ای) و P155 و P140 (پروتئین‌هایی با عملکرد نامشخص) می‌باشند.

- میوزیت جسم‌انکلوژیونی شایع‌ترین میوپاتی التهابی در بیماران مسن‌تر از ۶۰ سال است. این بیماری با سایر میوزیت‌ها دسته‌بندی می‌شود ولی مشخص نیست که التهاب عامل بیماری است یا حاصل آن می‌باشد. شاه‌علامت ریخت‌شناسی میوزیت جسم‌انکلوژیونی حضور واکوئل‌های حاشیه‌دار است (شکل ۶C-۲۱). این واکوئل‌ها حاوی تجمعاتی از همان پروتئین‌هایی هستند که در مغز مبتلایان به بیماری‌های نورودژنراتیو تجمع می‌یابند (یعنی تائوی هیپرفسفریله، آمیلوئید مشتق از پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید β و TDP-43) (فصل ۲۰). بنابراین برخی تصور می‌کنند این بیماری یک اختلال دژنراتیو ناشی از پیری

عصب هشتم است. تومورهایی که در ریشه یک عصب و یا در عصب وستیولار ایجاد می‌شوند ممکن است علایم مربوط به فشردگی ریشه عصب را نشان دهند که در مورد شوانوم وستیولار شامل از دست‌رفتن شنوایی می‌باشد.

اکثر شوانوم‌ها تک‌گیر هستند ولی حدود ۱۰٪ آنها با نوروفیبروماتوز نوع ۲ در ارتباطند. بیماران دچار NF2 خطر بالاتری برای ابتلا به شوانوم‌ها، مننژیوم‌ها و اپاندیموم‌های متعدد دارند (مورد آخر در فصل ۲۲ بحث شده است). وجود شوانوم وستیولار دوطرفه شاه‌علامت NF2 است. بیماران مبتلا دارای یک جهش «حذف عملکرد» غالب در ژن مرلین روی کروموزوم ۲۲ هستند. مرلین یک پروتئین اسکلت سلولی است که با تسهیل مهار تماسی توسط E-cadherin، به عنوان یک سرکوبگر تومور عمل می‌کند (فصل ۵). لازم به ذکر است که بیان مرلین در شوانوم تک‌گیر هم مختل می‌شود. برخلاف نام این سندرم نوروفیبروما جزء ویژگی‌های NF2 نیستند. شوانوماتوز یک وضعیت خانوادگی است که با شوانوم‌های متعدد و فقدان شوانوم‌های وستیولار همراه می‌باشد. اخیراً مشخص شده است که برخی از این موارد با جهش‌های حذف عملکرد در یک ژن سرکوبگر تومور روی کروموزوم ۲۲ که یک پروتئین تنظیم‌کننده ساختار کروماتین را کد می‌کند، مرتبط هستند.

ریخت‌شناسی

در بررسی ظاهری، اکثر شوانوم‌ها توده‌هایی با حدود مشخص هستند که در مجاورت یک عصب قرار گرفته‌اند. در مطالعه میکروسکوپی این تومورها مخلوطی از مناطق متراکم و کم‌تراکم (که به ترتیب آنتونی A و B نامیده می‌شوند) را نشان می‌دهند (شکل ۷A، ۷B-۲۱). آنها از تکثیر سلول‌های شوان نئوپلاستیک یک‌شکل تشکیل شده‌اند. در نواحی متراکم آنتونی A سلول‌های دوکی آرام با هسته‌های خمیده به صورت فاسیکول‌های متقاطع آرایش یافته‌اند. این سلول‌ها اغلب طوری کنار هم قرار می‌گیرند که هسته‌های آنها نمای نردبانی پیدا می‌کنند و نواحی هسته‌دار و بدون هسته‌ای را در کنار هم پدید می‌آورند که اجسام وروکی^(۱) نامیده می‌شوند. اکسون‌ها عمدتاً جدا از تومور قرار می‌گیرند. معمولاً عروق هیالینیزه با جدار ضخیم وجود دارند. گاه خونریزی یا تغییرات کیستیک نیز در تومور دیده می‌شود.

1- verocay bodies

- میوپاتی دارویی ممکن است در اثر عوامل مختلفی ایجاد شود. در حال حاضر شایع‌ترین داروهای مسبب، متعلق به خانواده استاتین می‌باشند. عضلات مبتلا شواهد آسیب میوپاتیک را اغلب بدون جزء التهابی نشان می‌دهند.

خلاصه

اختلالات عضله اسکلتی

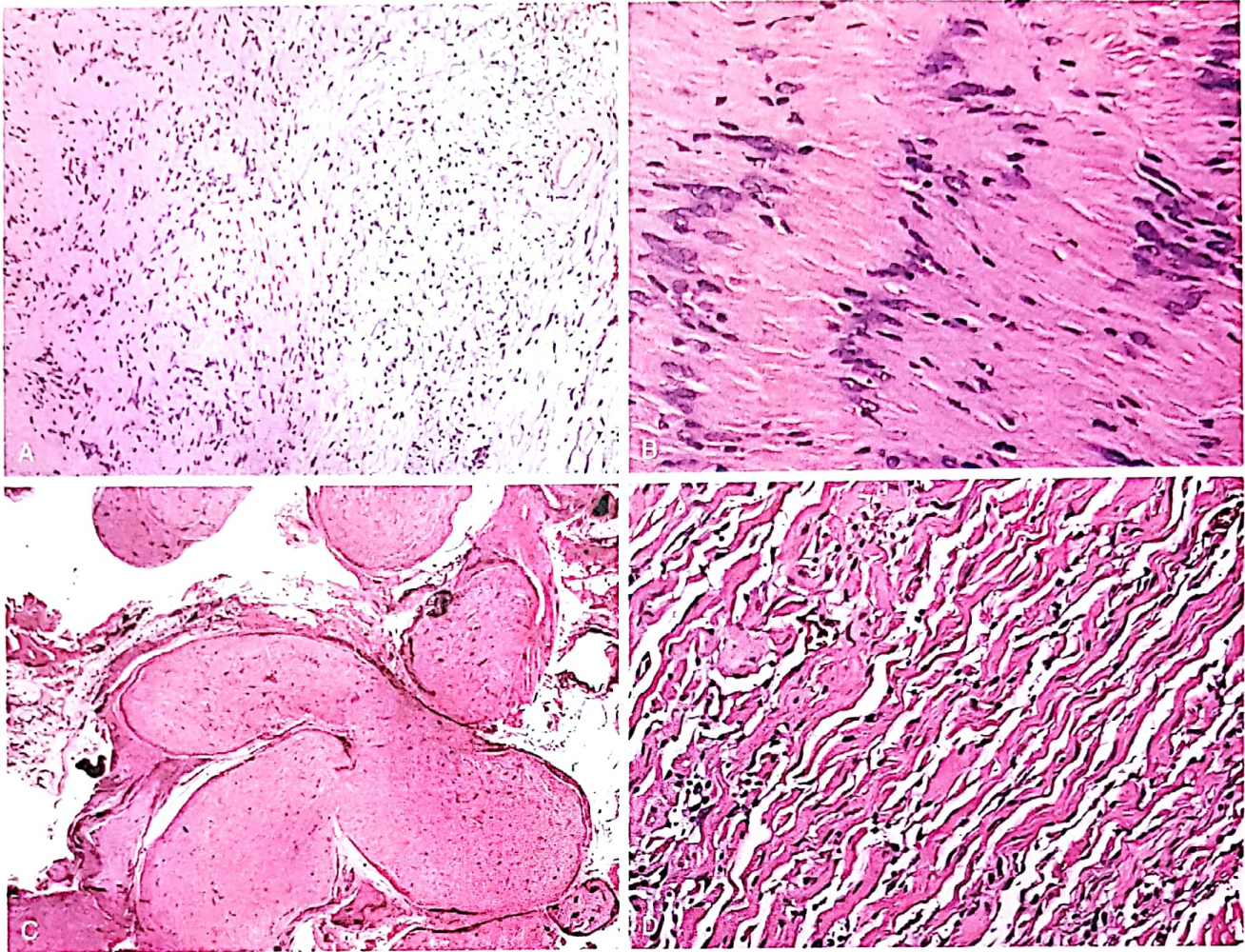
- عملکرد عضله اسکلتی ممکن است ثانویه به مشکلات ناشی از عصب‌دهی عضله و یا در اثر میوپاتی‌های اولیه (که ارثی یا اکتسابی هستند) مختل شود.
- اشکال ژنتیکی میوپاتی به چندین فنوتیپ بالینی کاملاً مجزا تقسیم می‌شوند که عبارتند از: دیستروفی عضلانی، میوپاتی مادرزادی و دیستروفی عضلانی مادرزادی.
- دیستروفی‌های اختلالاتی وابسته به X هستند که به دنبال جهش در ژن دیستروفین و اختلال در مجموعه دیستروفین-گلیکوپروتئین ایجاد می‌شوند. بسته به نوع جهش، بیماری ممکن است شدید (مثل دیستروفی عضلانی دوشن) یا خفیف (مثل دیستروفی بکر) باشد.
- میوپاتی‌های اکتسابی علل متنوعی دارند که شامل التهاب و تماس با مواد سمی می‌باشند.

تومورهای غلاف عصبی محیطی

تومورهای مختلفی از اعصاب محیطی منشأ می‌گیرند. این تومورها ممکن است به صورت توده‌های بافت نرم تظاهر کنند و یا به دلیل درگیر ساختن عصب یا سایر ساختمان‌های اطراف سبب درد یا از دست‌رفتن عملکرد شوند. در اکثر تومورهای اعصاب محیطی، سلول‌های عصبی شواهد تمایز سلول شوان را نشان می‌دهند. این تومورها اغلب در بزرگسالان رخ داده و دارای انواع خوش‌خیم و بدخیم هستند. یکی از ویژگی‌های مهم این تومورها همراهی شایع آنها با سندرم‌های توموری خانوادگی نوروفیبروماتوز نوع ۱ (NF1) و نوروفیبروماتوز نوع ۲ (NF2) می‌باشد. تومورهای دارای تمایز عضله اسکلتی نیز رخ می‌دهند که در فصل ۲۰ همراه با سایر تومورهای بافت نرم مورد بحث قرار گرفته‌اند.

شوانوم‌ها و نوروفیبروماتوز نوع ۲

شوانوم‌ها تومورهای خوش‌خیم کپسول‌داری هستند که در بافت نرم، اعضای داخلی یا ریشه‌های اعصاب نخاعی ایجاد می‌شوند. شایع‌ترین عصب جمجمه‌ای که درگیر می‌شود بخش وستیولار



شکل ۷-۲۱. شوانوم و نوروفیبروم پلکسی فرم. A و B) شوانوم. همان طور که در A مشاهده می شود شوانوم ها اغلب حاوی نواحی آنتونی A صورتی رنگ متراکم (چپ) و نیز نواحی آنتونی B رنگ پریده و کم تراکم (راست) و نیز عروق خونی هیالینیزه (راست) می باشند. B) نواحی آنتونی A که در آن هسته سلول های توموری به شکل ردیف های نردبانی قرار گرفته اند. C و D) نوروفیبروم پلکسی فرم. چندین فاسیکول عصبی در اثر ارتشاح سلول های توموری متسع شده اند (C) که در بزرگنمایی بالا (D) حاوی سلول های دوکی آرام مخلوط با دسته های موجداری کلژن بوده و شبیه تراشه های هویج به نظر می رسند.

نوروفیبروم ها

نوروفیبروم های پلکسی فرم برای NF1 پاتوگنومونیک هستند (بعداً بحث می شود). برخلاف سایر تومورهای خوش خیم غلاف عصبی این تومورها خطر اندک ولی واقعی برای تغییر شکل بدخیم دارند.

- نوروفیبروم های منتشر با تکثیر ارتشاحی می توانند توده های زیرجلدی بزرگی تشکیل دهند که باعث بدشکلی می شوند. اینها نیز اغلب با NF1 همراهی دارند.

ریخت شناسی

برخلاف شوانوم ها، نوروفیبروم ها کپسول ندارند. آنها ممکن است حدود مشخصی داشته باشند (همان طور که در مورد نوروفیبروم های پوستی موضعی مشاهده می شود) و یا دارای یک طرح رشد ارتشاحی منتشر باشند. باز هم برخلاف

نوروفیبروم ها تومورهای خوش خیم غلاف عصبی محیطی هستند. سه زیرگروه مهم از آنها شناسایی شده است:

- نوروفیبروم های پوستی موضعی به صورت تومورهای سطحی ندولار یا پولیپ مانند رخ می دهند. این تومورها یا به شکل ضایعات منفرد تکیه گیر و یا به صورت ضایعات متعدد در زمینه نوروفیبروماتوز نوع ۱ (NF1) ایجاد می شوند.
- نوروفیبروم های پلکسی فرم به صورت منتشر در محدوده یک عصب با یک شبکه عصبی رشد می کنند. بنابراین خارج کردن این ضایعات به طور کامل توسط جراحی مشکل است و اغلب نقایص عصبی به جا می گذارد. در واقع

نوروفیبروماتوز نوع ۱

NF1 یک اختلال اتوزوم غالب است که در اثر جهش در سرکوبگر تومور نوروفیبرومین روی بازوی بلند کروموزوم ۱۷ (17q) ایجاد می شود. نوروفیبرومین یک تنظیم کننده منفی انکو پروتئین قدرتمند Ras است (فصل ۵). به نظر می رسد اختلال در عملکرد نوروفیبرومین و افزایش فعالیت Ras ویژگی اصلی تومورهای مرتبط با NF1 می باشد. همان طور که از یک ژن سرکوبگر تومور انتظار می رود تنها آل طبیعی نوروفیبرومین در تومورهایی که در زمینه NF1 ایجاد می شوند جهش یافته یا خاموش می گردد. این تومورها شامل هر سه نوع نوروفیبروم، تومورهای بدخیم غلاف عصب محیطی، گلیوم های اپتیک و سایر تومورهای گلیال می باشند. علاوه بر اینها مبتلایان به NF1 به درجات متفاوتی دچار ناتوانی در یادگیری، تشنج، ناهنجاری های اسکلتی، اختلالات عروقی همراه با تنگی های شریانی، ندول های پیگمانته عنبیه (ندول های لیش^(۲)) و ضایعات پیگمانته پوست (کک و مک های زیر بغل و لکه های شیر قهوه ای) می باشند.

نوروم تروماتیک

نوروم تروماتیک، تکثیری غیرنئوپلاستیک است که با آسیب قبلی یک عصب محیطی در ارتباط می باشد. آسیب های منجر به قطع آکسون ها، یک برنامه بازسازی را فعال می کنند (شکل ۱-۲۱ را ببینید) که سبب جوانه زدن و طویل شدن زوایدی از انتهای پروگزیمال آکسون می شوند. به دنبال آسیب های شدید که غلاف پری نورال گسسته می شود، ممکن است زواید جدید هدف خود یعنی انتهای دیستال عصب قطع شده را «گم کنند». زواید آکسونی طویل منحرف شده می توانند تکثیر و اکنشی سلول های شوان را برانگیزند و منجر به تشکیل ندولی موضعی و دردناک حاوی مخلوطی درهم آمیخته از آکسون ها، سلول های شوان و بافت همبند شوند.

خلاصه

تومورهای غلاف عصب محیطی

- در اکثر تومورهای غلاف عصب محیطی، سلول های نئوپلاستیک شواهد تمایز به سمت سلول شوان را نشان می دهند.
- تومورهای غلاف عصب محیطی ویژگی مهم سندرم های توموری خانوادگی نوروفیبروماتوز نوع ۱ (NF1) و نوع ۲

شوانوم ها، سلول های شوان نئوپلاستیک در نوروفیبروم ها با سایر انواع سلولی از قبیل ماست سل ها، سلول های شبه فیبروبلاست و سلول های شبه پری نورال آمیخته شده اند. بنابراین طرح رشد سلولی در نوروفیبروم درهم ریخته تر از شوانوم است. استرومای زمینه ای اغلب حاوی دستجات شل و موج دار کلاژن است ولی می تواند میکسوئید و یا حاوی کلاژن متراکم نیز باشد (شکل ۷D-۲۱). نوروفیبروم های پلکسی فرم چندین فاسیکول از یک عصب مبتلا را درگیر می کنند (شکل ۷C-۲۱). آکسون های باقی مانده در لابه لای تکثیر منتشر سلول های شوان نئوپلاستیک یافت می شوند. تکثیر این سلول ها فاسیکول ها را متسع کرده ولی پری نوروم را دست نخورده باقی می گذارد. نوروفیبروم های منتشر طرح رشد ارتشاحی وسیعی را درون درم و زیرجلد نشان می دهند.

تومورهای بدخیم غلاف عصبی محیطی

تومورهای بدخیم غلاف عصبی محیطی نئوپلاسم هایی هستند که در بالغین دیده می شوند. آنها به طور معمول از سلول های شوان مشتق می شوند و گاه به طور واضح از یک عصب محیطی منشأ می گیرند. همچنین این تومورها ممکن است حاصل تغییر شکل یک نوروفیبروم (اغلب از نوع پلکسی فرم) باشند. حدود نیمی از این تومورها در بیماران مبتلا به NF1 رخ می دهند و ۳ تا ۱۰ درصد مبتلایان به NF1 در طول زندگی خود، دچار تومور بدخیم غلاف عصب محیطی می شوند.

ریخت شناسی

تومورهای بدخیم غلاف عصب محیطی به صورت توده های بزرگ بافت نرم با حدود نامشخص ظاهر می کنند. در بررسی بافت شناسی این تومورها بسیار پرسلول بوده و ویژگی های واضح بدخیمی از قبیل آناپلازی، نکروز، طرح رشد ارتشاحی، پلئومورفیسم و فعالیت تکثیری بالا را نشان می دهند. در بزرگنمایی کم نواحی متناوبی با سلولاریته زیاد و کم مشاهده می شود که نمایی تحت عنوان نمای «شبه مرمی»^(۱) را ایجاد می کند. به علاوه نواحی اطراف عروقی نیز افزایش تراکم سلولی را نشان می دهند.

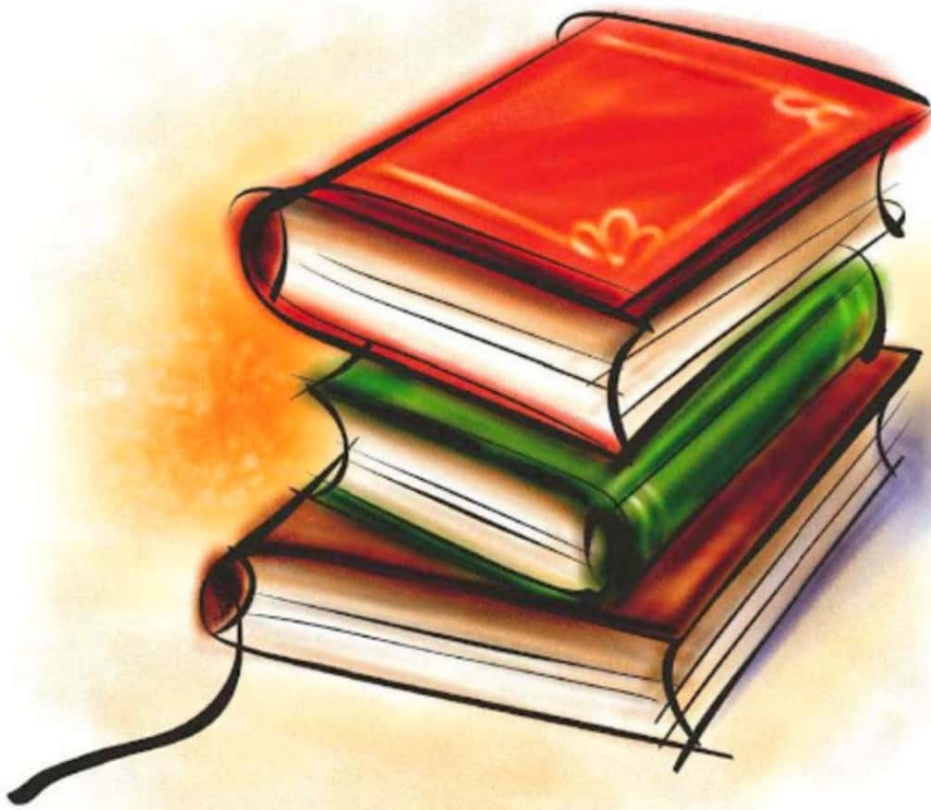
تک گیر، ضایعات بزرگ بافت نرم با حدود نامشخص و یا رشد داخل عصبی تظاهر کنند. نوروفیبروم ها با NF1 در ارتباطند.

- حدود ۵۰ درصد تومورهای بدخیم غلاف عصب محیطی به صورت اولیه در فردی که از سایر جهات طبیعی است رخ می دهند. در حالی که بقیه موارد از تغییر شکل بدخیم یک نوروفیبروم قبلی در زمینه NF1 ناشی می شوند.

(NF2) به شمار می روند.

- شوانوم ها و نوروفیبروم ها تومورهای خوش خیم غلاف عصبی هستند.
- شوانوم ها تومورهایی با حدود مشخص و معمولاً کپسول دار هستند که در مجاورت عصب منشأ خود قرار گرفته و جزء ویژگی های NF2 می باشند.
- نوروفیبروم ها ممکن است به شکل ندول های زیرجلدی

بزرگ ترین ربات منابع پزشکی



t.me/medical_jozveh_bot



برای دانلود کتاب های بیشتر به آدرس بالا مراجعه کنید

دستگاه عصبی مرکزی

مطالب فصل

بیماری آلزایمر	آسیب مغز در حوالی زایمان	انواع طرح‌های آسیب در دستگاه عصبی
دژنراسیون لو بار پیشانی - گیجگاهی	عفونت‌های دستگاه عصبی	ادم، فتق و هیدروسفالی
بیماری پارکینسون	عفونت‌های اپی‌دورال و ساب‌دورال	ادم مغزی
بیماری هانتینگتون	مننژیت	هیدروسفالی
آتاکسی‌های نخاعی - مخچه‌ای	عفونت‌های پارانشیمی	ایجاد فتق
اسکلروز جانبی آمیوتروفیک	بیماری‌های پریونی	بیماری‌های عروق مغزی
تومورها	بیماری‌های اولیه میلین	هیپوکسی، ایسکمی و انفارکتوس
گلیوم‌ها	اسکلروز متعدد	خونریزی داخل جمجمه‌ای
تومورهای نورونی	سایر بیماری‌های میلین‌زدای اکتسابی	سایر بیماری‌های عروقی
نئوپلاسم‌های جنینی (ابتدایی)	لکودیستروفی‌ها	ضربه دستگاه عصبی مرکزی
سایر تومورهای پارانشیمی	اختلالات توکسیک و متابولیک	آسیب‌های پارانشیمی ناشی از ضربه
مننژیوم‌ها	اکتسابی	آسیب عروقی ناشی از ضربه
تومورهای متاستاتیک	بیماری‌های تغذیه‌ای	ناهنجاری‌های مادرزادی و آسیب مغزی حوالی زایمان
سندرم‌های توموری خانوادگی	اختلالات متابولیک	ناهنجاری‌ها
	اختلالات توکسیک	
	بیماری‌های نورودژنراتیو	

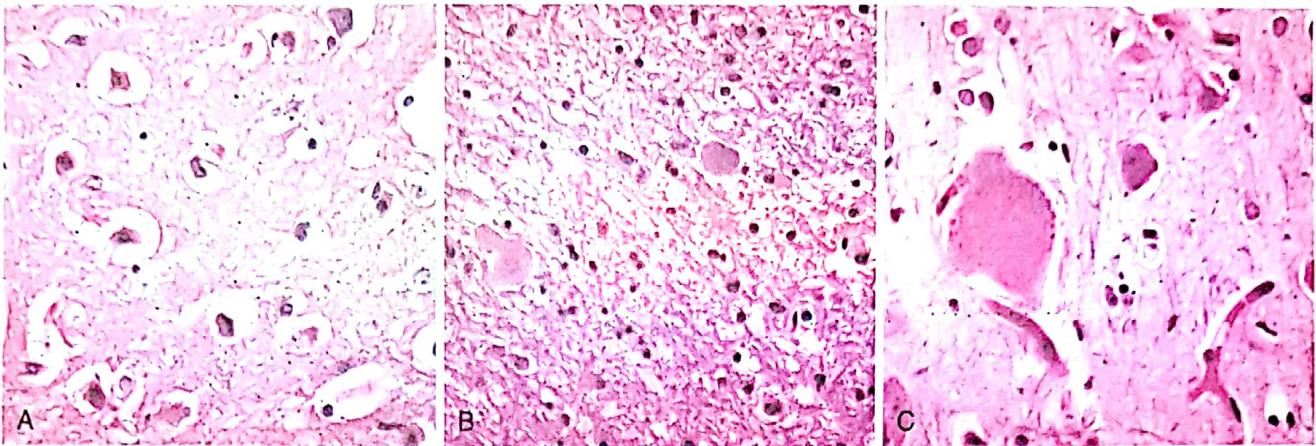
انواع طرح‌های آسیب در دستگاه عصبی

سلول‌های دستگاه عصبی با تغییرات ریخت‌شناسی متفاوتی، به اشکال مختلف آسیب پاسخ می‌دهند.

ریخت‌شناسی

ویژگی‌های آسیب نورونی، در پاسخ به آسیب، تغییراتی در نورون‌ها و استتاله‌های آنها (اکسون‌ها و دندریت‌ها) دیده می‌شود. بعد از گذشت ۱۲ ساعت از آسیب هیپوکسیک/

اختلالات دژنراتیو، التهابی، عفونی و نئوپلاستیک سیستم عصبی مرکزی جزء جدی‌ترین بیماری‌های بشر محسوب می‌شوند. آسیب‌شناسی این بیماری‌ها ویژگی‌های فراوانی دارد که منعکس‌کننده خصوصیات منحصر به فرد CNS می‌باشد. در واقع تشخیص و تحلیل اختلالات CNS نیازمند تخصص ویژه‌ای است و همین امر منجر به شکل‌گیری رشته نوروپاتولوژی شده است.



شکل ۲۲-۱. اشکال آسیب نورونی. (A) آسیب هیپوکسیک / ایسکمیک حاد در قشر مغز، در اینجا جسم سلولی و هسته‌ها چروکیده شده‌اند و به شدت رنگ اتوزین را به خود گرفته‌اند («نورون‌های قرمز»). (B) اسفروئیدهای آکسونی به صورت تورم‌های بادکنکی شکلی در محل تخریب یا تغییر انتقال آکسونی دیده می‌شوند. (C) در نتیجه آسیب آکسونی، تورم جسم سلولی و پراکنده شدن محیطی ماده نسل که کروماتولیز نامیده می‌شود، رخ می‌دهد.

تجمع می‌یابد (لیپوفوشین).

نقش آستروسیت‌ها در جریان آسیب و ترمیم. آستروسیت‌ها سلول‌های اصلی مسئول ترمیم و ایجاد بافت جوشگاهی در مغز می‌باشند. به این پدیده گلیوز گفته می‌شود. آستروسیت‌ها در پاسخ به آسیب دچار هیپرتروفی و هیپرپلازی شده، هسته آنها بزرگ و وزیکولار می‌شود و هستک آنها برجسته می‌گردد. سیتوپلاسم اندک قبلی، گسترش یافته و به رنگ صورتی روشن در می‌آید. از این سیتوپلاسم زواید متعدد و منشعب خارج می‌شوند (آستروسیت جمیستوسیتی^(۲)). برخلاف ترمیم به دنبال آسیب در سایر نقاط بدن، فیبروبلاست‌ها بجز در موارد خاص (مثلاً بعد از ترومای نافذ مغزی یا در اطراف آبسه‌ها) در ترمیم آسیب‌های مغزی نقش محدودی دارند. در جریان گلیوز طولانی مدت، سیتوپلاسم آستروسیت‌های واکنشی چروکیده می‌شود و استتاله‌های سلولی به صورت متراکم درهم بافته می‌شوند (آستروسیت‌های فیبریلاری). رشته‌های رزنتال^(۳) تجمعات پروتئینی اتوزینوفیلی روشن، ضخیم و طولی هستند که در استتاله‌های آستروسیتی در جریان گلیوز مزمن و در تعدادی از گلیوم‌های درجه پایین دیده می‌شوند.

تغییرات در سایر سلول‌ها. الیگودندروسیت‌ها که میلین تولید می‌کنند، در پاسخ به آسیب‌های مختلف طیف محدودی از تغییرات ریخت‌شناسی را نشان می‌دهند. در

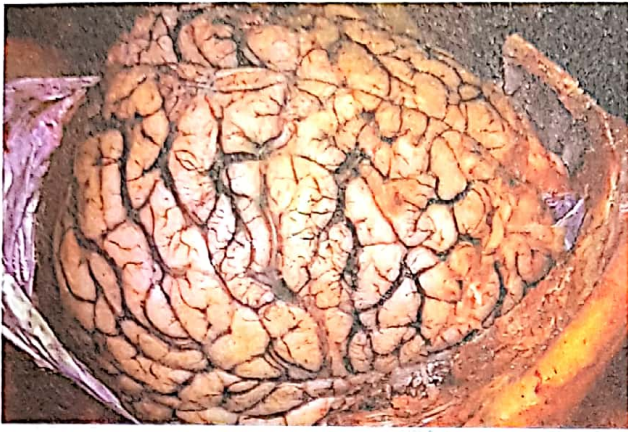
ایسکمیک برگشت‌ناپذیر، آسیب حاد نورونی در رنگ‌آمیزی متداول هماتوکسیلین و اتوزین (H&E) مشهود می‌گردد (شکل ۲۲-۱A). در این حالت چروکیدگی جسم سلولی، پیکنوز هسته، محوشدن هستک و از دست رفتن ماده نسل به همراه اتوزینوفیلی شدید سیتوپلاسم («نورون‌های قرمز») دیده می‌شود. اغلب هسته شکل چند وجهی جسم چروکیده سلولی را به خود می‌گیرد. آکسون‌های آسیب دیده متورم شده و انتقال آکسونی مختل می‌شود. تورم (اسفروئید) ایجاد شده را می‌توان در رنگ‌آمیزی H&E شناسایی کرده (شکل ۲۲-۱B) و با رنگ‌آمیزی نقره یا ایمونوهیستوشیمی می‌توان آنها را واضح‌تر کرد. آسیب آکسونی باعث بزرگ و گردش جسم سلول، جابجایی هسته به سمت محیط، بزرگ شدن هستک و متفرق شدن ماده نسل (کروماتولیز مرکزی) (شکل ۲۲-۱C) می‌گردد. علاوه بر اینها آسیب‌های حاد به طور نمادین سبب شکسته شدن سد خونی - مغزی و درجات مختلفی از ادم مغزی می‌شوند (بعداً بحث می‌شود).

در بسیاری از بیماری‌های نورودژنراتیو تجمعات اختصاصی داخل سلولی وجود دارد که اینها نیز بعداً توضیح داده می‌شوند (مانند اجسام لووی بیماری پارکینسون و کلافه‌های بیماری آلزایمر). ویروس‌های پاتوژن نیز می‌توانند باعث ایجاد تجمعات داخل نورون‌ها همانند سایر سلول‌های بدن شوند. در بعضی بیماری‌های نورودژنراتیو، استتاله‌های نورونی ضخیم و پیچ‌خورده‌اند که به این حالت نوریت‌های دیستروفیک^(۱) گفته می‌شود، همچنین با افزایش سن، لیبدهای پیچیده‌ای در سیتوپلاسم و لیزوزوم‌های نورون‌ها

1- dystrophic neurites

2- gemistocytic astrocyte

3- rosenthal fibers



شکل ۲-۲۲. ادم مغزی. سطح شکنج‌ها به دلیل فشرده شدن مغز متسع به وسیله سخت شامه و سطح داخلی جمجمه، مسطح شده است. این تغییرات با افزایش خطرناک فشار داخل جمجمه همراه می‌باشند.

ادم مغزی

ادم مغزی تجمع مایع اضافی در داخل پارانشیم مغز می‌باشد. دو نوع ادم مغزی وجود دارد که به ویژه پس از آسیب منتشر معمولاً به همراه یکدیگر مشاهده می‌شوند:

- **ادم وازوژنیک** وقتی رخ می‌دهد که تمامیت سد خونی - مغزی طبیعی آسیب ببیند و به دنبال آن مایع از داخل عروق به داخل فضای خارج سلولی مغز وارد شود. ادم وازوژنیک ممکن است موضعی (به دلیل افزایش نفوذپذیری عروق ناشی از التهاب یا تومور) یا منتشر باشد.
 - **ادم سیتوتوکسیک** به معنی افزایش مایع داخل سلولی ثانویه به آسیب غشای سلول‌های نورونی یا گلیال می‌باشد. این وضعیت در اثر آسیب هیپوکسیک/ایسکمیک منتشر یا به دنبال تماس با تعدادی از سموم رخ می‌دهد.
- مغز ادماتو نرم‌تر از حالت طبیعی بوده و اغلب موجب «پرشیدن بیش از حد» حفره جمجمه می‌شود. در ادم منتشر، شکنج‌ها مسطح و شیارهای بین آنها باریک می‌گردد. حفرات بطنی نیز تحت فشار قرار می‌گیرند (شکل ۲-۲۲).

هیدروسفالی

مایع مغزی نخاعی (CSF) به وسیله شبکه کورویید داخل بطن‌ها تولید شده، داخل سیستم بطنی به گردش در آمده و در نهایت از طریق سوراخ‌های **لوشکا** و **ماژندی** به فضای زیرعنکبوتیه جریان می‌یابد. در فضای زیرعنکبوتیه CSF توسط جوانه‌های عنکبوتیه جذب می‌شود. تعادل بین تولید و جذب

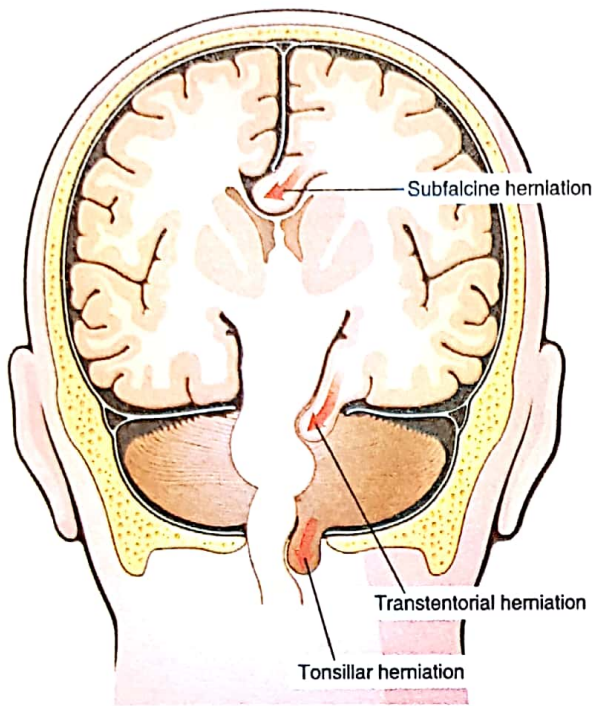
جریان لکوانسفالوپاتی‌های چندکانونی پیش‌رونده، انکلوزیون‌های ویروسی در الیگودندروسیت‌های حاوی هسته بزرگی که به صورت یکنواخت کدر شده است، دیده می‌شوند.

سلول‌های میکروگلیال از مغز استخوان مشتق شده و به عنوان سلول‌های بیگانه‌خوار مقیم در CNS عمل می‌کنند. به دنبال آسیب بافتی، عفونت یا تروما، فعال شده، تکثیر یافته و از نظر بافت‌شناسی بارزتر می‌شوند. این سلول‌ها به شکل ماکروفاژهای فعال شده در مناطق دمی‌لینیزاسیون، انفارکتوس در حال سازمان‌یابی یا خونریزی دیده می‌شوند و یا به صورت سلول‌هایی با هسته طولی (سلول‌های استوانه‌ای) در جریان نورو سیفیلیس یا سایر عفونت‌ها ظاهر می‌گردند. سلول‌های میکروگلیال طولی ایجاد تجمعاتی در محل‌های آسیب بافتی کرده که ندول‌های میکروگلیالی نامیده می‌شوند. تجمعات مشابهی نیز در اطراف نورون‌های آسیب دیده مشاهده می‌شوند که در حال بیگانه‌خواری می‌باشند (نورونوفاژی).

سلول‌های اپاندیمی، سیستم بطنی و مجرای مرکزی طناب نخاعی را مفروش کرده‌اند. عوامل عفونی خاص مخصوصاً **سیتومگالوویروس (CMV)** باعث آسیب اپاندیمی گسترده همراه با انکلوزیون‌های ویروسی مشخص، می‌گردند. شبکه کورویید در امتداد اپاندیم بوده و پوشش اپیتلیال تخصصی آن مسئول ترشح مایع مغزی نخاعی (CSF) می‌باشد.

ادم، فتق و هیدروسفالی

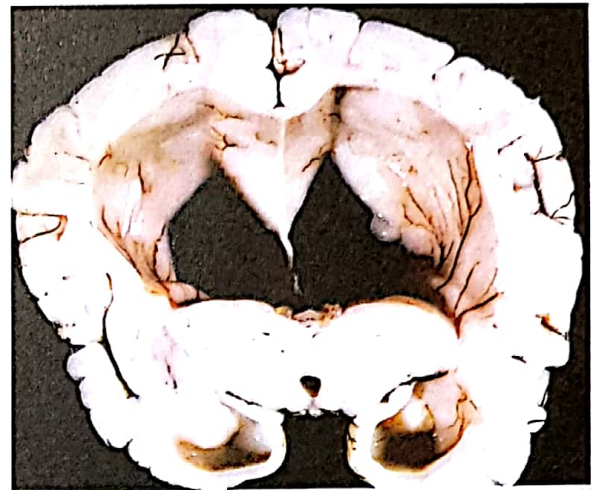
مغز و طناب نخاعی در داخل فضای سخت و محافظت‌کننده جمجمه و ستون فقرات قرار گرفته‌اند و اعصاب و رگ‌های خونی از سوراخ‌های خاصی می‌گذرند. فواید قرارگیری ساختمان ظریف CNS در این محیط امن واضح است، ولی چنین ساختاری فضای کمی جهت انبساط پارانشیم مغز در جریان بیماری‌ها باقی می‌گذارد. اختلالاتی که سبب افزایش حجم مغز در فضای ثابت جمجمه می‌شوند عبارتند از **ادم منتشر مغزی**، **هیدروسفالی** و ضایعات فضاگیر نظیر تومورها.



شکل ۲۲-۴. سندرم‌های ایجاد فتق. جابجایی پارانشیم مغز از میان سدهای ثابت ممکن است زیرداسی، ورای چادرینه‌ای یا تونسیلار (به داخل سوراخ بزرگ) باشد.

شود که با فشرده شدن سیاهرگ‌ها و جابجایی CSF امکان‌پذیر است، فشار داخل جمجمه بالا می‌رود. حفره جمجمه توسط چین‌های سفت سخت شامه (داس مغزی و چادرینه) تقسیم‌بندی می‌شود و افزایش موضعی حجم مغز باعث جابجایی آن نسبت به این تقسیمات می‌گردد. در صورتی که این افزایش حجم به اندازه کافی شدید باشد، فتق رخ می‌دهد. فتق اغلب منجر به فشردن و به مخاطره انداختن جریان عروقی بافت تحت فشار شده و باعث ایجاد انفارکتوس، تورم بیشتر و گسترده‌تر شدن فتق می‌شود. ۳ گروه اصلی فتق وجود دارند (شکل ۲۲-۴).

- فتق زیرداسی^(۳) (cingulate) هنگامی رخ می‌دهد که انبساط یک‌طرفه یا نامتقارن یکی از نیمکره‌های مغز باعث جابجایی شکنج کمربندی در زیر لبه داس مغزی می‌شود. این امر باعث تحت فشار قرار گرفتن سرخرگ مغزی قدامی می‌گردد.
- فتق ورای چادرینه‌ای^(۴) (uncinate) هنگامی رخ می‌دهد که سطح داخلی لوب گیجگاهی بر روی لبه آزاد چادرینه فشرده گردد. با جابجایی لوب گیجگاهی، عصب



شکل ۲۲-۳. هیدروسفالی. بطن‌های طرفی متسع در برش کروئال از قسمت وسط تالاموس دیده می‌شوند.

CSF حجم این مایع را تنظیم می‌کند.

هیدروسفالی به معنی تجمع CSF اضافی درون سیستم بطنی است. بیشتر موارد به دلیل اختلال جریان مایع یا اختلال جذب CSF رخ می‌دهند. در موارد نادر به ویژه در تومورهای شبکه کورویید تولید بیش از حد CSF باعث هیدروسفالی می‌گردد. چنانچه مانعی موضعی در مقابل جریان CSF داخل سیستم بطنی وجود داشته باشد، قسمتی از بطن‌ها بزرگ شده ولی سایر قسمت‌ها تغییری نمی‌کنند. این وضعیت را هیدروسفالی غیرارتباطی^(۱) می‌نامند و معمولاً همراه با توده‌های مسدودکننده سوراخ مونرو یا فشارنده قنات مغزی دیده می‌شود. در جریان هیدروسفالی ارتباطی^(۲) تمام سیستم بطنی بزرگ می‌شود؛ علت این امر در اغلب موارد کاهش جذب CSF می‌باشد.

در صورتی که هیدروسفالی در دوران شیرخوارگی و پیش از بسته شدن درزهای جمجمه رخ دهد، اندازه سر بزرگ می‌شود. برعکس در صورتی که هیدروسفالی بعد از جوش خوردن درزها ایجاد شود، باعث انبساط بطن‌ها و افزایش فشار داخل جمجمه شده ولی اندازه دور سر افزایش نمی‌یابد (شکل ۲۲-۳). برخلاف موارد ذکر شده که در آنها افزایش CSF فرآیندی اولیه است، افزایش جبرانی در حجم CSF می‌تواند ثانویه به از دست رفتن پارانشیم مغز (هیدروسفالی ex vacuo) به دنبال انفارکتوس‌ها یا به همراه بیماری‌های دژنراتیو باشد.

ایجاد فتق

در صورتی که حجم بافت و مایع درون جمجمه بیشتر از مقداری

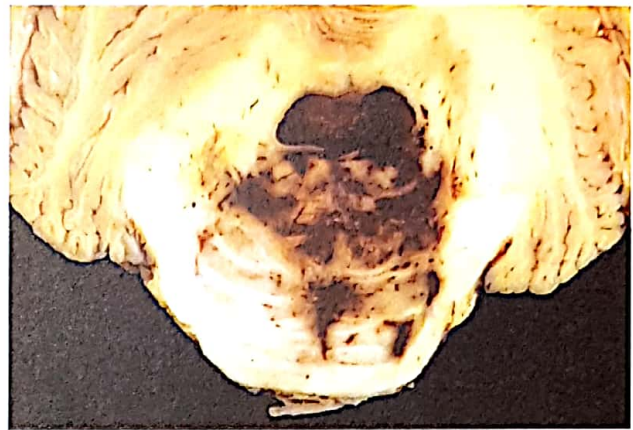
1- noncommunicating
3- subfalcine herniation

2- communicating
4- transtentorial

خلاصه

ادم، فتق و هیدروسفالی

- ادم مغزی، تجمع مایع اضافی در داخل پارانشیم مغز می‌باشد. هیدروسفالی به افزایش حجم CSF درون تمام یا قسمتی از سیستم بطنی اطلاق می‌گردد.
- افزایش حجم مغز (به دلیل افزایش حجم CSF، ادم، خونریزی یا تومور) باعث افزایش فشار داخل جمجمه (که ظرفیت ثابتی دارد) می‌شود.
- افزایش فشار از طریق کاهش خون‌رسانی یا جابجایی بافت مغزی از میان تقسیمات سخت شامه درون جمجمه یا سوراخ‌های جمجمه (ایجاد فتق) باعث آسیب مغزی می‌گردد.



شکل ۵-۲۲. خونریزی دورت. اثر توده‌ای باعث جابجاشدن مغز به سمت پایین شده است. عروقی که از خط وسط وارد پل مغزی می‌شوند، از هم گسیخته شده و ایجاد خونریزی می‌نمایند.

بیماری‌های عروق مغزی

بیماری‌های عروق مغزی - گروهی وسیع از اختلالات مغزی ناشی از فرآیندهای پاتولوژیک درگیرکننده عروق خونی - یکی از علل اصلی مرگ در جوامع پیشرفته بوده و شایع‌ترین علت بیماری‌های عصبی می‌باشند. سه سازوکار پاتوفیزیولوژیک اصلی آنها عبارتند از (۱) انسداد ترومبوتیک رگ‌ها، (۲) انسداد آمبولیک رگ‌ها و (۳) پاره‌شدن رگ‌ها. سگته^(۶) اصطلاحی بالینی است که در هر سه مورد ذکر شده در صورت آغاز حاد علائم به کار می‌رود. ترومبوز و آمبولی نتایج یکسانی در مغز دارند: فقدان اکسیژن و سوبستراهای متابولیک، در مناطق خاصی از مغز که توسط رگ مبتلا مشروب می‌شوند، باعث انفارکتوس یا آسیب ایسکمیک می‌گردند. به دنبال قطع کامل خون‌رسانی، هیپوکسمی شدید (مثل شوک هیپوولمیک) یا هیپوگلیسمی شدید آسیب مشابهی به صورت منتشر ایجاد می‌شود. خونریزی ناشی از پاره‌شدن رگ‌ها هم به صورت مستقیم باعث آسیب بافتی شده و هم باعث آسیب ایسکمیک ثانویه می‌گردد. آسیب تروماتیک عروقی به طور جداگانه در مبحث تروما توضیح داده شده است.

هیپوکسی، ایسکمی و انفارکتوس

مغز یک بافت شدیداً وابسته به اکسیژن است که نیازمند تأمین مداوم گلوکز و اکسیژن از طریق خون می‌باشد. گرچه مغز حداکثر ۲ درصد وزن بدن را تشکیل می‌دهد ولی ۱۵٪ برون‌ده قلب در حالت استراحت و ۲۰٪ کل مصرف اکسیژن بدن را به خود

جمجمه‌ای سوم فشرده شده و باعث گشادی مردمک و اختلال حرکات چشم در سمت ضایعه می‌شود (مردمک متورم)^(۱). سرخرگ مغزی خلفی نیز ممکن است تحت فشار قرار گیرد و باعث آسیب ایسکمیک در محدوده‌ای که توسط این رگ مشروب می‌گردد (از جمله قشر بینایی اولیه) شود. در صورتی که جابه‌جایی لوب تمپورال به اندازه کافی وسیع باشد فشار روی مغز میانی باعث می‌شود، پایک مغزی سمت مقابل در برابر چادرینه فشرده شده و باعث فلج نیمه بدن در همان سمت فتق می‌گردد (که به آن علامت نشان‌دهنده مکان کاذب^(۲) می‌گویند). فشرده‌شدن پایک مغزی تغییرشکلی به نام فرورفتگی کرنوهان^(۳) به وجود می‌آورد. پیشرفت فتق ورای چادرینه‌ای اغلب باعث خونریزی‌های خطی یا شعله‌شمعی در مغز میانی و پل مغزی شده که خونریزی‌های دورت^(۴) نامیده می‌شوند (شکل ۵-۲۲). این ضایعات معمولاً در خط وسط و مجاور آن رخ می‌دهد و به نظر می‌رسد به دلیل پارگی سیاهرگ‌ها و سرخرگ‌های نفوذی که قسمت فوقانی ساقه مغز را مشروب می‌کنند، ایجاد می‌شوند.

- فتق تونسیلار به جابجایی تونسیل‌های مخچه از میان سوراخ بزرگ^(۵) اطلاق می‌شود. این نوع فتق به دلیل فشرده‌شدن ساقه مغز و مراکز حیاتی تنفس و قلب در بصل‌النخاع، تهدیدکننده حیات است.

1- blown pupil

2- false localizing sign

3- Kernohan's notch

4- Duret hemorrhages

5- foramen magnum

6- stroke

ایسکمیک برگشتناپذیر (انفارکتوس) به سه گروه تقسیم می‌شوند. تغییرات زودرس، که در طی ۱۲ تا ۲۴ ساعت بعد از آزار ایجاد شده و شامل تغییرات حاد نورونی (نورون‌های قرمز، شکل ۱۸-۲۲) می‌باشند. این تغییرات در ابتدا با ایجاد واکوئول‌های ریز و سپس اتوزینوفیلی سیتوپلاسم و در نهایت پیکنوز هسته و کاریورکسی مشخص می‌گردند. کمی دیرتر تغییرات مشابهی در استروسیت‌ها و الیگودندروگلی‌ها رخ می‌دهد. سپس، با ارتشاح نوتروفیل‌ها، واکنش به آسیب بافتی آغاز می‌گردد (شکل ۲۶A). تغییرات تحت حاد در طی ۲۴ ساعت تا ۲ هفته رخ داده و شامل نکروز بافت، ورود ماکروفاژها، تکثیر رگ‌ها و گلیوز واکنشی می‌باشد (شکل ۲۶B). ترمیم بعد از ۲ هفته ظاهر شده و با برداشتن تمام بافت نکروزه، از دست رفتن ساختمان‌های سازمان یافته CNS و گلیوز مشخص می‌گردد (شکل ۲۶C). توزیع از دست رفتن نورون‌ها و ایجاد گلیوز در نئوکورتکس به طور معمول غیریکنواخت است. در این حالت بعضی لایه‌ها مبتلا شده و بعضی دیگر سالم باقی می‌مانند. این طرح را نکروز لایه‌ای کاذب^(۱) می‌نامند.

انفارکتوس‌های مناطق مرزی (Watershed) به صورت انفارکتوس‌های گوه‌ای شکلی هستند که در مناطقی از مغز و طناب نخاعی که در دورترین قسمت حوزه خون‌رسانی سرخرگی قرار دارند، رخ می‌دهند. این انفارکتوس‌ها معمولاً پس از دوره‌های هیپوتانسیو اتفاق می‌افتند. در نیمکره‌های مغز، منطقه مرزی بین سرخرگ‌های مغزی قدامی و میانی در معرض بالاترین خطر می‌باشد. آسیب این ناحیه باعث نواری از بافت نکروزه روی تحذب مغز، چند سانتی‌متر خارج‌تر از شیار بین دو نیمکره می‌گردد.

ایسکمی موضعی مغزی

انسداد سرخرگ‌های مغزی ابتدا باعث ایسکمی موضعی و سپس باعث انفارکتوس در حوزه خون‌رسانی رگ مسدود می‌گردد. اندازه، محل و شکل انفارکتوس و وسعت آسیب بافتی ایجاد شده تحت تأثیر جریان خون جانبی قرار می‌گیرد. به ویژه جریان خون جانبی حلقه ویلیس یا آناستوموزهای قشری - لپتومنژی، آسیب را در مناطق خاصی محدود می‌سازد. برعکس برای عروق نفوذی عمقی که ساختمان‌هایی مثل تالاموس، عقده‌های قاعده‌ای و بافت سفید عمقی را مشروب می‌کنند هیچ گردش خون جانبی وجود ندارد یا فقط به مقدار ناچیزی وجود دارد.

اختصاص می‌دهد. به دلیل خودتنظیمی مقاومت عروقی، جریان خون مغز به طور طبیعی در محدوده وسیعی از فشارخون و فشار داخل جمجمه ثابت می‌ماند. محرومیت مغز از اکسیژن از طریق دو سازوکار کلی زیر رخ می‌دهد:

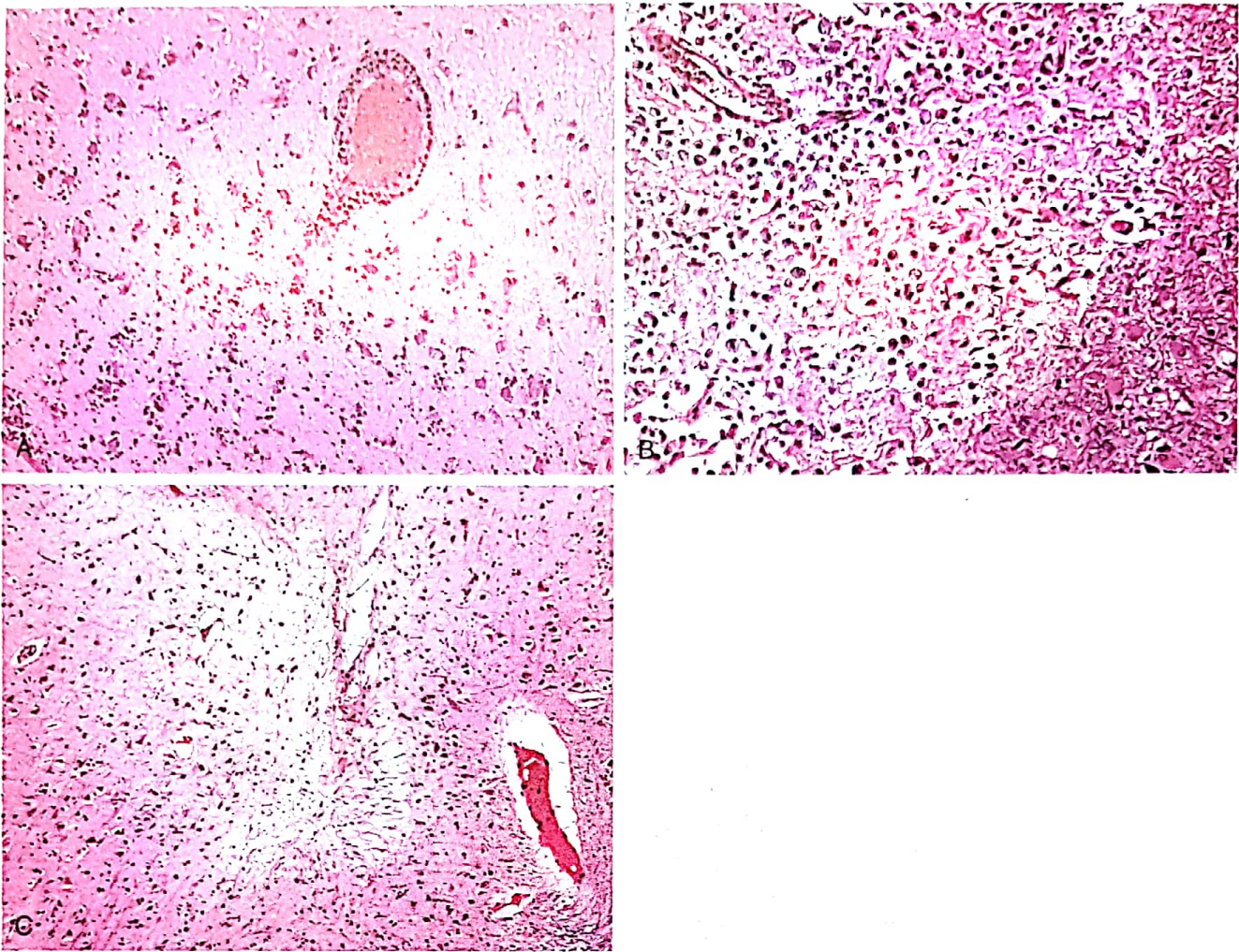
- هیپوکسی عملکردی که در اثر پایین بودن فشار نسبی اکسیژن (مثلاً در ارتفاعات بالا)، ظرفیت پایین حمل اکسیژن (مثلاً در آنمی شدید، مسمومیت با مونوکسید کربن)، ممانعت از مصرف اکسیژن توسط بافت (مثلاً در مسمومیت با سیانید) ایجاد می‌شود.
- ایسکمی، چه گذرا چه دائمی که به دلیل کاهش خون‌رسانی بافت ناشی از هیپوتانسیون یا انسداد عروقی یا هر دو می‌باشد.

ایسکمی منتشر مغزی

آسیب منتشر ایسکمیک - هیپوکسیک در صورت افت شدید فشارخون سیستمیک (معمولاً در فشار سیستولیک کمتر از ۵۰ mmHg) مثلاً در جریان ایست قلبی، شوک و هیپوتانسیون شدید رخ می‌دهد. عواقب بالینی این وضعیت با توجه به شدت و مدت آسیب متفاوت است. در صورتی که خفیف باشد فقط باعث حالت گیجی گذرا به دنبال ایسکمی شده که کاملاً بهبود می‌یابد. نورون‌ها در مقایسه با سلول‌های گلیال نسبت به هیپوکسی حساس‌ترند. سلول‌های هرمی موجود در هیپوکامپ و نئوکورتکس و سلول‌های پورکنر مخچه حساس‌ترین سلول‌ها نسبت به ایسکمی محسوب می‌شوند. در برخی افراد، حتی یک آزار ایسکمیک منتشر خفیف یا گذرا هم می‌تواند باعث آسیب دیدن این مناطق حساس شود. به دنبال ایسکمی شدید و منتشر مغزی، مرگ گسترده نورون‌ها بدون توجه به حساسیت منطقه‌ای رخ می‌دهد. بیمارانی که در این حالت زنده می‌مانند، اغلب اختلالات عصبی شدید دارند و دچار یک وضعیت گیاهی پایدار می‌شوند. برخی بیماران دیگر دارای معیارهای بالینی «مرگ مغزی» می‌باشند. این معیارها شامل شواهد آسیب منتشر کورتکس (نوار مغزی ایزوالکتریک یا «صاف») و آسیب ساقه مغز (فقدان رفلکس‌ها و برونده تنفسی) است. مغز بیماران مبتلا به چنین آسیب پایدار مغزی که با تهویه مکانیکی به حیات ادامه می‌دهند، به تدریج دچار فرآیند اتولیز شده و باعث ایجاد «مغز رسپراتور» می‌گردد.

ریخت‌شناسی

در ایسکمی منتشر، مغز متورم شده، شکنج‌ها پهن و شیارها باریک می‌شوند. در برش‌های مغز حد فاصل بین ماده سفید و خاکستری محو می‌گردد. تغییرات بافت‌شناسی آسیب



شکل ۲۲-۶. انفارکتوس مغزی. (A) ارتشاح نوتروفیل در انفارکتوس مغزی در حاشیه ضایعه، جایی که خون‌رسانی آن همچنان سالم مانده است، آغاز می‌شود. (B) بعد از حدود ۱۰ روز، منطقه انفارکتوس با حضور ماکروفاژها و گلیوز واکنشی اطراف آن مشخص می‌شود. (C) انفارکتوس‌های کوچک و قدیمی داخل قشر مغز به صورت مناطقی از فقدان بافت به همراه مقدار کمی گلیوز باقیمانده مشخص می‌شوند.

ناشی از آترواسکلروز، گیر کنند. انسدادهای ترومبوتیک که منجر به انفارکتوس مغزی می‌گردند اغلب بر روی پلاک‌های آترواسکلروتیک سوار می‌شوند. شایع‌ترین محل‌ها عبارتند از: محل دوشاخه شدن کاروتید، ابتدای سرخرگ مغزی میانی و دو انتهای سرخرگ قاعده‌ای. ممکن است این انسدادها رو به جلو گسترش یابد و ترومبوس تکمیل شده و ایجاد آمبولی در نواحی دورتر نماید. انفارکتوس‌ها را می‌توان براساس نمای ماکروسکوپی و رادیولوژیک آنها به دو گروه کلی تقسیم کرد (شکل ۲۲-۷). انفارکتوس‌های غیرخونریزی دهنده که ناشی از انسداد حاد عروقی هستند و در صورتی که در فاصله کوتاهی بعد از ایجادشان، شناسایی گردند، می‌توان آنها را با درمان ترومبولیتیک درمان کرد. استفاده از این روش در مورد انفارکتوس‌های خونریزی دهنده ممنوع است. انفارکتوس‌های

انفارکتوس‌های ناشی از آمبولی شایع‌تر از انفارکتوس‌های ناشی از ترومبوز هستند. لخته‌های جداری قلب از منابع معمول ایجاد آمبولی می‌باشند. عوامل مستعدکننده مهم عبارتند از انفارکتوس میوکارد، بیماری دریچه‌ای و فیبریلاسیون دهلیزی. ترومبوآمبولی همچنین در سرخرگ‌ها رخ می‌دهد که معمولاً از یک پلاک آترومایی داخل سرخرگ‌های کاروتید یا قوس آئورت منشأ می‌گیرد. سایر آمبولی‌ها که منشأ وریدی دارند از طریق نقایص قلبی به گردش خون شریانی می‌رسند و در مغز جای می‌گیرند (آمبولی متناقض، فصل ۳). اینها شامل ترومبوآمبولی‌هایی از وریدهای عمقی اندام تحتانی و آمبولی چربی به دنبال ترومای استخوان می‌باشند. حوزه توزیع سرخرگ مغزی میانی (امتداد مستقیم سرخرگ کاروتید داخلی) شایع‌ترین محل انفارکتوس‌های ناشی از آمبولی می‌باشد. آمبولی‌ها بیشتر تمایل دارند در محل انشعاب عروق یا نواحی دچار تنگی عمدتاً

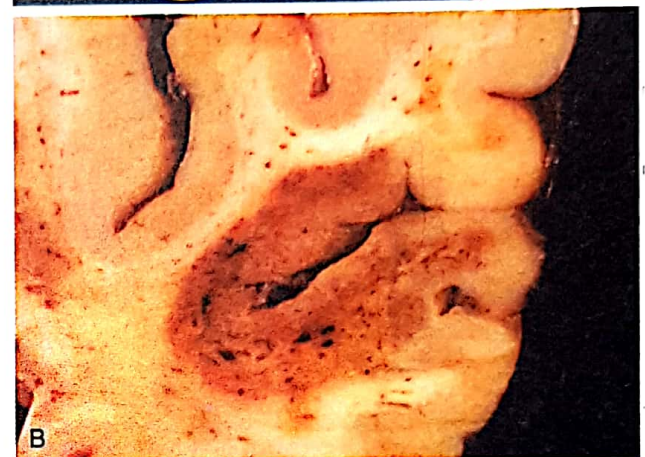
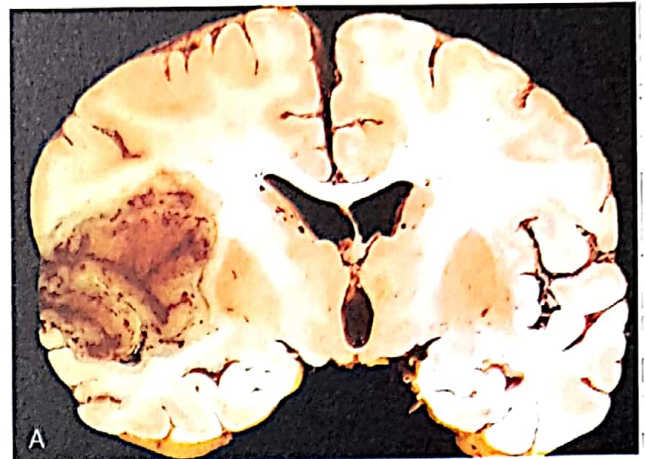
خونریزی دهنده در اثر برقراری مجدد جریان خون بافت ایسکمیک، از طریق عروق جانبی و یا بعد از حل شدن انسدادهای داخل عروقی ایجاد می‌گردند و معمولاً خونریزی‌های پتشیال متعدد و گاه بهم پیوسته‌ای به وجود می‌آورند (شکل ۲۲-۷A,B).

ریخت‌شناسی

نمای ماکروسکوپی انفارکتوس غیرخونریزی دهنده در طول زمان تغییر می‌کند. در طی ۶ ساعت اول نمای بافت تغییری نشان نمی‌دهد. ولی بعد از گذشت ۴۸ ساعت بافت مورد نظر رنگ‌پریده، نرم و متورم می‌شود. از روز ۲ تا ۱۰ مغز ژلاتینی و شکننده شده و حد فاصل بین بافت طبیعی و غیرطبیعی، واضح‌تر می‌گردد که این امر به دلیل از بین رفتن ادم بافت سالم مجاور می‌باشد. بعد از گذشت ۱۰ روز تا ۳ هفته، بافت آبیکی شده و حفره‌ای پر از مایع که توسط بافت خاکستری تیره‌ای مفروش شده است، ایجاد می‌گردد. این حفره به تدریج با جذب شدن بافت مرده، گسترش می‌یابد (شکل ۲۲-۷C).

در زیر میکروسکوپ، واکنش بافتی توالی مشخصی را دنبال می‌کند: بعد از گذشت ۱۲ ساعت اول تغییرات ایسکمیک نورون‌ها (نورون‌های قرمز، شکل ۲۲-۱A) و ادم وازوژنیک و سیتوتوکسیک غالبند. سلول‌های اندوتلیال و گلیال (بیشتر آستروسیت‌ها) متورم شده و رشته‌های میلینه شروع به تخریب شدن می‌کنند. تا ۴۸ ساعت، مهاجرت نوتروفیل‌ها و به دنبال آن در طی ۲-۳ هفته ارتشاح سلول‌های بیگانه‌خوار تک‌هسته‌ای رخ می‌دهد. ماکروفاژهای حاوی محصولات تخریب میلین و گویچه‌های سرخ ممکن است برای ماه‌ها تا سال‌ها در این ضایعات باقی بمانند. با پیشرفت فرآیند بیگانه‌خواری و میعانی‌شدن بافت، آستروسیت‌های موجود در حاشیه ضایعه بزرگتر شده، تقسیم می‌شوند و شبکه برجسته‌ای از زواید سیتوپلاسمی را ایجاد می‌کنند.

بعد از گذشت چند ماه، بزرگی واضح هسته و سیتوپلاسم آستروسیت‌ها کاهش می‌یابد. در دیواره حفره، استئال‌های آستروسیتی به همراه مویرگ‌های جدید و مقدار کمی الیاف بافت همبند دور عروقی، شبکه متراکمی از الیاف گلیال را تشکیل می‌دهد. در قشر مغز، این حفره توسط لایه‌ای از بافت گلیوتیک (مشتق از لایه مولکولی کورتکس) از منژ و فضای زیر عنکبوتیه جدا می‌شود. نرم‌شامه و عنکبوتیه درگیر نمی‌شوند و در فرآیند ترمیم نیز دخالتی ندارند.



شکل ۲۲-۷. انفارکتوس مغزی. (A) مقطع مغز نشان‌دهنده منطقه هموراژیک موضعی، بزرگ و تغییر رنگ یافته‌ای است که در منطقه توزیع سرخرگ مغزی میانی سمت چپ قرار دارد (انفارکتوس قرمز یا هموراژیک). (B) یک انفارکتوس همراه با خونریزی‌های نقطه‌ای، که در جریان آسیب‌های ایسکمی - خون‌رسانی مجدد دیده می‌شود. این انفارکتوس در لوب گیجگاهی قرار گرفته است. (C) انفارکتوس کیستی قدیمی که نشانگر تخریب قشر مغز و گلیوز اطراف آن می‌باشد.



شکل ۸-۲۲. خونریزی مغزی. خونریزی وسیع ناشی از هیپرتانسیون که به داخل یکی از بطن‌های طرفی پاره شده است.

نمای میکروسکوپی و تکامل انفارکتوس خونریزی دهنده معادل انفارکتوس ایسکمیک است. البته باید به این فرآیند، خروج خون از عروق و جذب آن را نیز اضافه کرد. در افراد دچار اختلالات انعقادی، انفارکتوس‌های خونریزی دهنده ممکن است باعث ایجاد هماتوم‌های وسیع داخل مغز گردند.

خونریزی داخل جمجمه‌ای

خونریزی در داخل مغز می‌تواند با موارد زیر در ارتباط باشد: (۱) هیپرتانسیون یا سایر بیماری‌هایی که منجر به آسیب دیواره عروق می‌شوند. (۲) ضایعات ساختاری مثل مالفورم‌های شریانی - وریدی و کاورنوس و (۳) تومورها. خونریزی‌های زیر عنکبوتیه معمولاً در اثر پاره‌شدن آنوریسم‌ها ایجاد می‌شوند ولی همراه با سایر مالفورم‌های عروقی نیز رخ می‌دهند. خونریزی‌های ساب‌دورال یا اپی‌دورال معمولاً ناشی از ضربه هستند.

خونریزی اولیه پارانشیم مغزی

خونریزی‌های خودبخودی (غیرضربه‌ای) داخل پارانشیم معمولاً در میانسالی یا سالخوردگی روی می‌دهند و حداکثر بروز آنها حوالی ۶۰ سالگی است. اغلب آنها به واسطه پاره‌شدن یک رگ کوچک داخل پارانشیم مغز ایجاد می‌شوند. هیپرتانسیون شایع‌ترین علت زمینه‌ای است و خونریزی مغزی علت ۱۵٪ مرگ‌های مبتلایان به هیپرتانسیون مزمن می‌باشد.

در صورتی که خونریزی‌های داخل پارانشیمی مناطق زیادی از مغز را مبتلا کرده یا به داخل سیستم بطنی گسترش یابند، فاجعه‌بار خواهند بود. البته ممکن است مناطق کوچکی را درگیر کرده و از نظر بالینی خاموش باشند. خونریزی‌های داخل پارانشیمی ناشی از افزایش فشارخون معمولاً در هسته‌های قاعده‌ای، تالاموس، بصل‌النخاع و مخچه روی می‌دهند (شکل ۸-۲۲). محل و اندازه خونریزی تظاهرات بالینی را تعیین می‌کند. اگر بیمار از واقعه حاد جان به در برد هماتوم به تدریج محو شده و گاهی اوقات علائم بیمار نیز به میزان قابل توجهی بهبود می‌یابد.

ریخت‌شناسی

خونریزی‌های حاد با خروج خون از داخل عروق همراه با فشرده‌شدن پارانشیم مجاور مشخص می‌شوند. با گذشت زمان خونریزی‌ها به حفراتی با حاشیه‌ای از تغییر رنگ

قهوه‌ای تبدیل می‌شوند. در زیر میکروسکوپ ضایعات اولیه متشکل از خون لخته شده‌ای هستند که توسط حاشیه‌ای از بافت مغزی دچار تغییرات نورونی و گلیال آنوکسیک و ادم احاطه می‌شوند. با برطرف شدن ادم، ماکروفاژهای پر از پیگمان و لیپید ظاهر شده و تکثیر آستروسیت‌های واکنشی در حاشیه ضایعه مشهود می‌شود. ادامه تغییرات سلولی مشابه همان چیزی است که در جریان انفارکتوس مغزی دیده می‌شود.

آنژیوپاتی آمیلوئید مغزی

آنژیوپاتی آمیلوئید مغزی (CAA) بیماری است که در آن پپتیدهای آمیلوئیدوژن (به طور نمادین همان‌هایی که در بیماری آلزایمر دیده می‌شوند، بعداً توضیح داده می‌شود) در دیواره عروق متوسط و کوچک منتهی و قشر مغز رسوب می‌کنند. آمیلوئید نمایی لوله مانند و انعطاف‌ناپذیر ایجاد می‌کند و با قرمز کنگو رنگ می‌گیرد. رسوب آمیلوئید منجر به تضعیف جدار عروق و افزایش خطر خونریزی می‌شود که توزیعی متفاوت با خونریزی‌های داخل پارانشیمی ناشی از افزایش فشار خون دارند. به طور اختصاصی خونریزی‌های CAA اغلب در لوب‌های کورتکس مغز رخ می‌دهند (خونریزی‌های لوبار).

خطر ایجاد آنوریسم در افراد دچار بیماری کلیه پلی کیستیک اتوزومی غالب (فصل ۱۳) و نیز مبتلایان به اختلالات ژنتیکی پروتئین‌های بستر خارج سلولی بیشتر است.

در کل، ۱/۳٪ آنوریسم‌ها در هر سال دچار خونریزی می‌شوند. احتمال پارگی با افزایش اندازه ضایعه به صورت غیرخطی افزایش می‌یابد. به عنوان مثال خطر خونریزی در آنوریسم‌های بزرگتر از ۱ cm حدود ۵۰٪ در سال است. در مراحل اولیه به دنبال خونریزی زیر عنکبوتیه خطر اضافه شدن آسیب ایسکمیک به دلیل اسپاسم سایر عروق نیز وجود دارد. ترمیم و به دنبال آن فیروز منتر و بافت جوشگاهی ایجاد شده گاهی اوقات باعث انسداد جریان CSF یا اختلال در جذب آن می‌گردد و سبب هیدروسفالی می‌شود.

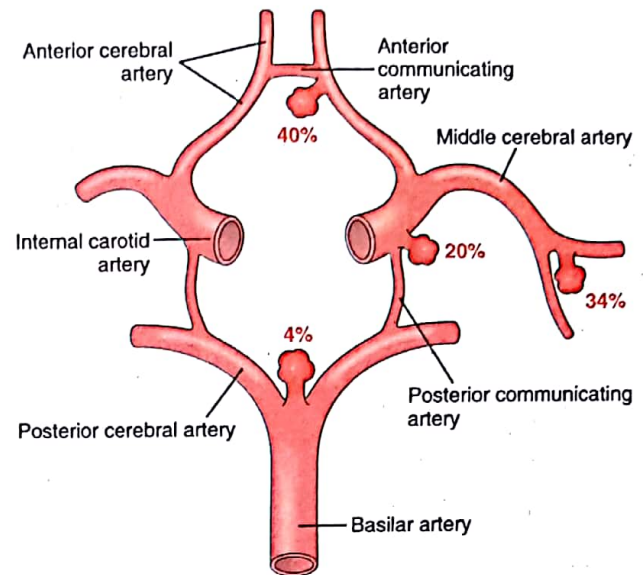
ریخت‌شناسی

آنوریسم ساکولار پاره نشده، یک بیرون زدگی شریانی با جدار نازک می‌باشد (شکل ۱۰-۲۲). از گردن آنوریسم به بعد، دیواره عضلانی و لایه الاستیک داخلی وجود ندارند، به طوری که کیسه آنوریسم تنها از انتیمای هیالینی ضخیم تشکیل شده است. ادوانتیس پوشاننده کیسه در امتداد ادوانتیس سرخرگ اصلی است. پارگی اغلب در رأس کیسه رخ می‌دهد و خون به داخل فضای زیر عنکبوتیه، بافت مغز یا هر دو وارد می‌شود.

علاوه بر آنوریسم‌های ساکولار، آنوریسم‌های آترواسکلروزی، مایکروتیک، تروماتیک و آنوریسم‌های ناشی از دیسکسیون نیز در داخل جمجمه وجود دارند. سه مورد آخر (مانند آنوریسم‌های کیسه‌ای) اغلب در گردش خون قدامی یافت می‌شوند. در حالی که آنوریسم‌های آترواسکلروتیک معمولاً دوکی شکل هستند و شریان قاعده‌ای را به طور شایع‌تری درگیر می‌کنند. آنوریسم‌های غیر ساکولار به جای آنکه باعث خونریزی زیر عنکبوتیه شوند معمولاً به دلیل انسداد عروقی باعث انفارکتوس مغزی می‌گردند.

مالفورماسیون‌های عروقی

مالفورماسیون‌های عروقی مغز براساس ماهیت عروق غیرطبیعی به چهار نوع اصلی تقسیم می‌شوند: مالفورماسیون‌های شریانی - وریدی (AVM)، مالفورماسیون‌های کاورنوس، تلاترکتازی‌های مویرگی و آنژیوم‌های وریدی. AVM که



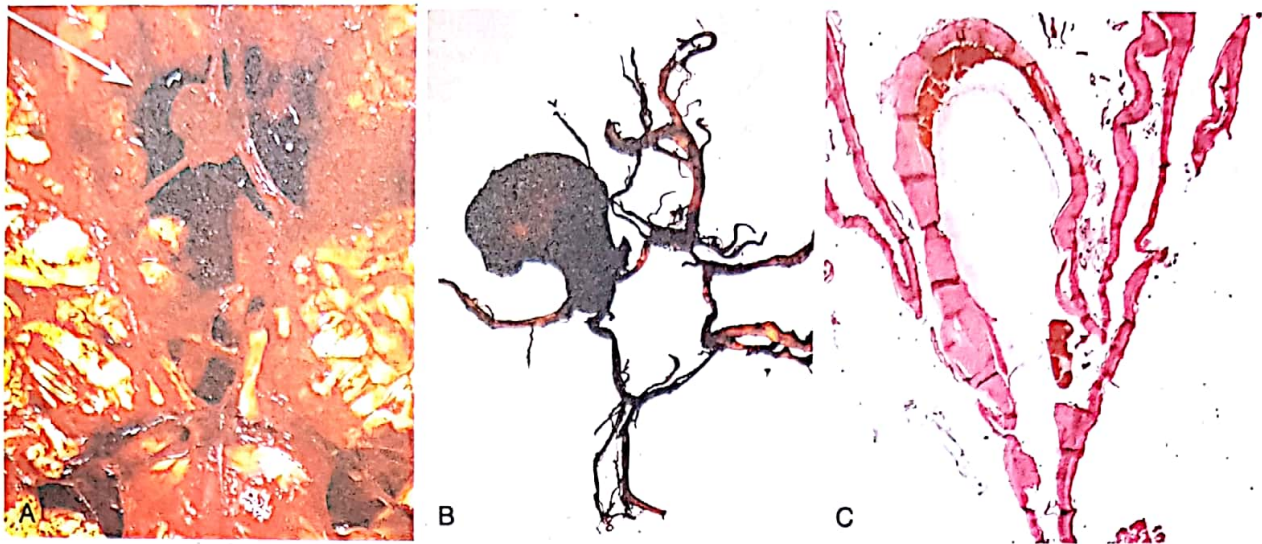
شکل ۲۲-۹. محل‌های شایع آنوریسم‌های ساکولار

خونریزی زیر عنکبوتیه و آنوریسم‌های ساکولار

شایع‌ترین علت خونریزی‌های غیرتروماتیک زیر عنکبوتیه‌ای که از نظر بالینی قابل توجه هستند پارگی یک آنوریسم ساکولار (بری)^(۱) می‌باشد. سایر علل خونریزی فضای زیر عنکبوتیه عبارتند از مالفورماسیون‌های عروقی، تروما (در این صورت همراه با سایر علایم آسیب می‌باشد)، پارگی یک خونریزی داخل مغزی به درون سیستم بطنی، اختلالات هماتولوژیک و تومورها.

پارگی در هر زمانی می‌تواند رخ دهد ولی در یک سوم موارد همراه با افزایش ناگهانی فشار داخل جمجمه می‌باشد. این وضعیت در زمان اجابت مزاج یا ارگاسم روی می‌دهد. خون با فشار سرخرگی به داخل فضای زیر عنکبوتیه رانده شده و بیمار دچار سردرد شدید و ناگهانی می‌گردد (توضیح کلاسیک آن "بدترین سردردی که تا به حال داشته‌ام" است) و به سرعت هوشیاری خود را از دست می‌دهد. حدود ۲۵ تا ۵۰ درصد بیماران در طی اولین پارگی می‌میرند، و خونریزی‌های مکرر در آنهایی که زنده می‌مانند شایع است. همان طور که انتظار می‌رود با هر بار خونریزی، پیش‌آگهی بدتر می‌شود.

حدود ۹۰٪ آنوریسم‌های ساکولار در گردش خون قدامی نزدیک محل‌های انشعاب شاخه‌های اصلی شریانی مشاهده می‌شوند (شکل ۹-۲۲). در ۲۰ تا ۳۰ درصد بیماران آنوریسم‌های متعددی وجود دارند. گرچه گاهی اوقات آنها را مادرزادی می‌نامند، ولی این ضایعات در زمان تولد وجود ندارند و در طول زمان به دلیل نقص زمینه‌ای در مدیای عروق ایجاد می‌گردند.



شکل ۱۰-۲۲. آنوریسم‌های ساکولار. (A) نمایی از قاعده مغز، که حلقه ویلیس به همراه آنوریسمی در سرخرگ مغزی قدامی را نشان می‌دهد (پیکان). (B) حلقه ویلیس با یک آنوریسم بزرگ. (C) مقطعی از یک آنوریسم ساکولار که دیواره فیبروزه و هیالینیزه رگ را نشان می‌دهد (رنگ آمیزی همتوکسیلین و ائوزین).

متسع و شل با دیواره کلاژنی نازک و فاقد بافت عصبی بینابینی می‌باشند. این ضایعات اغلب در مخچه، بصل‌النخاع و مناطق زیر کورتکس وجود دارند و حاوی جریان خون اندک، بدون شانت سرخرگی سیاهرگی قابل توجه می‌باشند. کانون‌هایی از خونریزی قدیمی، انفارکتوس و کلسیفیکاسیون معمولاً در اطراف رگ‌های غیرطبیعی وجود دارد.

تلائزکتازی‌های مویرگی کانون‌های میکروسکوپی از مجاری عروقی متسع با دیواره نازک هستند که توسط پارانشیم نسبتاً طبیعی مغز از هم جدا شده و اغلب در بصل‌النخاع دیده می‌شوند. آنژیوم‌های سیاهرگی (واریس‌ها) تجمعاتی از مجاری وریدی متسع می‌باشند. احتمال خونریزی یا علامت‌دار شدن دو نوع آخر مالفورم‌اسیون‌های عروقی کم بوده و اغلب به صورت تصادفی کشف می‌شوند.

سایر بیماری‌های عروقی

بیماری عروق مغزی ناشی از افزایش فشارخون

هیپرتانسیون سبب ایجاد اسکروز هیالین آرتریولی در سرخرگ‌ها و سرخرگچه‌های عمقی نفوذی می‌شود که هسته‌های قاعده‌ای، ماده سفید نیمکره‌های مغز و ساقه مغز را مشروب می‌کنند. دیواره‌های سرخرگچه‌های مبتلا ضعیف بوده و بیشتر مستعد پارگی می‌باشند. در بعضی شرایط، آنوریسم‌های کوچکی در عروق کوچکتر از $300\mu m$ ایجاد می‌گردد

شایع‌ترین شکل این مالفورم‌اسیون‌ها است در مردان دو برابر زنان دیده می‌شود. این ضایعات معمولاً در سنین ۱۰ تا ۳۰ سالگی علامت‌دار شده و اغلب خود را به صورت یک اختلال تشنجی، خونریزی داخل مغزی یا خونریزی زیرعنکبوتیه نشان می‌دهند. AVM‌های بزرگ در دوره نوزادی می‌توانند به دلیل جریان مستقیم خون از سرخرگ‌ها به سیاهرگ‌ها باعث نارسایی احتقانی قلب از نوع برون‌ده بالا شوند. AVM به دلیل وجود خطر خونریزی خطرناک‌ترین نوع مالفورم‌اسیون‌های عروقی می‌باشد. AVM‌های متعدد در جریان تلانژکتازی هموراژیک ارثی (یک وضعیت اتوزوم غالب که با جهش در مسیر $TGF\beta$ مرتبط است) دیده می‌شوند.

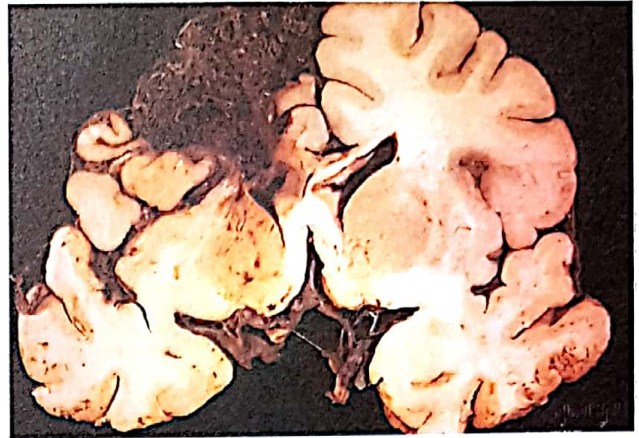
ریخت‌شناسی

AVM‌ها ممکن است عروق فضای زیرعنکبوتیه که به پارانشیم مغز گسترش می‌یابند را درگیر کنند و یا منحصراً درون مغز واقع شوند. در ظاهر، آنها شبیه کلافه‌ای از مجاری عروقی درهم پیچیده و کرم مانند هستند (شکل ۱۱-۲۲). از نظر میکروسکوپی آنها عروق خونی بزرگی هستند که توسط بافت گلیوز از هم جدا شده و اغلب شواهد خونریزی قبلی در آنها دیده می‌شود. بعضی از این رگ‌ها به دلیل تیغه الاستیک داخلی قطعه‌قطعه و دوتایی به عنوان سرخرگ شناسایی می‌شوند، در حالی که در سایر عروق افزایش ضخامت قابل توجه یا جایگزینی نسبی مدیا توسط بافت همبند هیالینیزه دیده می‌شود.

مالفورم‌اسیون‌های کاورنوس شامل مجاری عروقی

واسکولیت

انواع فرآیندهای التهابی مؤثر بر عروق خونی ممکن است جریان خون را مختل کرده و باعث انفارکتوس مغزی گردند. قبلاً آرتریت عفونی عروق کوچک و بزرگ در جریان سیفیلیس و سل دیده می‌شد ولی امروزه معمولاً در بیماران مبتلا به نقص ایمنی و به دلیل عفونت‌های فرصت طلب (مثل آسپرژیلوس، هرپس زوستر و CMV) دیده می‌شود. بعضی اشکال سیستمیک واسکولیت‌ها مثل پلی آرتریت ندوزا نیز می‌توانند عروق مغزی را مبتلا کرده و باعث انفارکتوس منفرد یا متعدد مغزی شوند. آنژییت اولیه CNS نوعی واسکولیت است که عروق متعدد کوچک تا متوسط زیر عنکبوتیه و پارانشیم را درگیر کرده و با التهاب مزمن، سلول‌های غول‌آسای چند هسته‌ای (با یا بدون ایجاد گرانولوم) و تخریب دیواره عروق مشخص می‌شود. بیماران تابلوی بالینی انسفالوپاتی منتشر اغلب همراه با اختلال عملکرد شناختی را بروز می‌دهند. درمان شامل رژیم مناسبی از داروهای سرکوب کننده ایمنی می‌باشد.



شکل ۲۲-۱۱. مالفورماسیون‌های شریانی - وریدی.

(میکروآنورسم‌های شارکو - بوچارد). علاوه بر خونریزی‌های وسیع داخل مغزی (که قبلاً بحث شد) چندین فرآیند مغزی پاتولوژیک دیگر نیز با هیپرتانسیون در ارتباطند.

● لاکوناها یا انفارکتوس‌های لاکونار انفارکتوس‌های کوچک حفره‌ای هستند که فقط چند میلی‌متر قطر دارند. این ضایعات معمولاً در ماده خاکستری عمقی (هسته‌های قاعده‌ای و تالاموس)، کپسول داخلی، ماده سفید عمقی و بصل‌النخاع یافت می‌شوند و ناشی از انسداد یکی از شاخه‌های نفوذکننده یک شریان بزرگ مغزی می‌باشند. بسته به محل قرارگیری لاکوناها، ممکن است بدون علامت باشند یا باعث نقایص قابل توجه عصبی گردند.

● پارگی عروق کوچک نفوذی می‌تواند باعث ایجاد خونریزی‌های کوچک شود. با گذشت زمان، این خونریزی‌ها جذب شده و حفره‌ای شکاف مانند برجای می‌گذارند (خونریزی شکاف مانند)^(۱۱) که در اطراف آن تغییر رنگ قهوه‌ای دیده می‌شود.

● انسفالوپاتی حاد هیپرتانسیو معمولاً ناشی از افزایش ناگهانی و طول کشیده فشار دیاستولیک خون به بیش از ۱۳۰ mmHg می‌باشد و با افزایش فشار داخل جمجمه و اختلال عملکرد منتشر مغزی شامل سردرد، گیجی، استفراغ، تشنج و گاهی اغما مشخص می‌شود. مداخله سریع درمانی جهت کاهش فشار داخل جمجمه لازم است. در بررسی پس از مرگ، ادم مغزی، با یا بدون فتق ورای چادرینه‌ای یا تونسیلار دیده می‌شود. پتشی و نکروز فیبرینوئید سرخرگچه‌های ماده سفید و خاکستری نیز ممکن است در زیر میکروسکوپ دیده شود.

خلاصه

بیماری‌های عروق مغزی

- سکته مغزی واژه‌ای بالینی است که شروع حاد نقایص عصبی ناشی از ضایعات عروقی انسدادی یا خونریزی دهنده، را توصیف می‌کند.
- به دنبال قطع شدن جریان خون مغز، انفارکتوس مغزی روی می‌دهد که می‌تواند منتشر یا موضعی باشد، یا مناطقی با حداقل جریان خون را مبتلا نماید (انفارکتوس‌های watershed).
- اغلب انفارکتوس‌های موضعی مغزی به دلیل آمبولی ایجاد می‌شوند. در صورت حل شدن بعدی آمبولی و برقراری مجدد خون‌رسانی، انفارکتوس غیرخونریزی دهنده می‌تواند به نوع خونریزی دهنده تبدیل شود.
- خونریزی‌های اولیه داخل پارانشیم معمولاً یا به دلیل هیپرتانسیون (معمولاً در ماده سفید، ماده خاکستری عمقی یا محتویات حفره خلفی) و یا آنژیوپاتی آمیلوئید مغزی می‌باشند.
- خونریزی خودبخودی زیر عنکبوتیه معمولاً ناشی از اختلالات ساختمانی عروق از قبیل آنورسم یا مالفورماسیون سرخرگی - سیاهرگی می‌باشد.

ریخت شناسی

کوفتگی در سطح برش گوه‌ای شکل بوده، قاعده پهن آن نزدیک‌ترین قسمت به نقطه اصابت می‌باشد (شکل ۱۲۸-۲۲). در طی چند ساعت بعد از آسیب، خون وارد بافت آسیب دیده شده، از ضخامت کورتکس مغز گذشته و به داخل ماده سفید و فضای زیر عنکبوتیه وارد می‌گردد. گرچه اثرات عملکردی ضربه زودتر ظاهر می‌شوند ولی شواهد ریخت شناسی آسیب به جسم سلول‌های عصبی (پیکنوز هسته، اتوزینوفیلی سیتوپلاسم، تخریب سلول) نیازمند ۲۴ ساعت زمان جهت ظاهر شدن می‌باشد. پاسخ التهابی به بافت آسیب دیده همان سیر معمول خود را طی می‌کند و نوتروفیل‌ها قبل از ماکروفاژها در محل حاضر می‌شوند. برعکس ضایعات ایسکمی (که در آنها ممکن است لایه سطحی کورتکس حفظ شود)، در جریان ضربات، شدیدترین آسیب در سطحی‌ترین لایه‌ها رخ می‌دهد.

ضایعات قدیمی ناشی از ضربات نمای ظاهری مشخصی دارند: آنها به صورت تکه‌های فرورفته، به داخل کشیده شده و قهوه‌ای مایل به زردی هستند که برجستگی‌های شکنج‌ها را درگیر کرده‌اند (شکل ۱۲۸-۲۲). مناطق خونریزی وسیع‌تر ناشی از تروما در مغز باعث ایجاد ضایعات حفره‌ای بزرگتری می‌شوند که مشابه انفارکتوس‌های قدیمی می‌باشند. در محل کوفتگی‌های قدیمی، غالباً گلیوز و ماکروفاژهای مملو از هموسیدرین به چشم می‌خورد.

هر چند که کوفتگی‌ها به راحتی قابل مشاهده هستند اما تروما ممکن است باعث آسیب نامحسوس ولی منتشر اکسون‌های داخل مغز (آسیب آکسونی منتشر) شود که نتایج ناگواری دارد. حرکت یک ناحیه از مغز نسبت به ناحیه دیگر آن می‌تواند منجر به از بین رفتن تمامیت اکسون‌ها و عملکرد آنها شود. شتاب زاویه‌ای حتی در غیاب برخورد می‌تواند باعث آسیب آکسونی و خونریزی گردد. به نظر می‌رسد حدود ۵۰٪ بیماران که بلافاصله بعد از ضربه دچار کما می‌شوند، دچار صدمه ماده سفید و آسیب آکسونی منتشر می‌باشند. گرچه این تغییرات می‌توانند منتشر باشند ولی معمولاً غیرقرینه‌اند و در نزدیکی گوشه‌های بطن‌های طرفی و در ساقه مغز یافت می‌شوند. آنها با تورم آکسونی مشخص می‌شوند که در طی چند ساعت بعد از ضربه ظاهر می‌گردد. این تغییرات را می‌توان به خوبی با رنگ‌آمیزی نقره یا رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای پروتئین‌های درون اکسون‌ها شناسایی کرد.

ضربه دستگاه عصبی مرکزی

ضربات وارده به مغز و طناب نخاعی، از علل قابل توجه مرگ و میر و ناتوانی می‌باشند. عاقبت بیمار با توجه به شدت و محل ضربه مشخص می‌شود: آسیب چند سانتی‌متر مکعب پارانشیم مغز ممکن است از نظر بالینی بدون علامت باشد (در صورتی که در لوب پیشانی قرار داشته باشد)، با ناتوانی شدید همراه باشد (در صورتی که در طناب نخاعی قرار داشته باشد) یا کشنده باشد (در صورتی که در ساقه مغز قرار داشته باشد).

ضربات سر ممکن است نافذ یا غیرنافذ باشند و می‌توانند باعث آسیب باز یا بسته شوند. اندازه و توزیع ضایعات مغزی ناشی از ضربه به شکل عامل ضربه‌رسان، نیروی تماسی و در حرکت بودن سر در زمان اصابت ضربه بستگی دارد. آسیب شدید مغزی می‌تواند بدون نشانه‌های خارجی آسیب سر وجود داشته باشد و برعکس پارگی‌های شدید یا حتی شکستگی جمجمه لزوماً مطرح‌کننده آسیب مغز زیرین نمی‌باشد. حین صدمه مغزی ممکن است پارانشیم، عروق و یا هر دو دچار آسیب شوند. شواهد اخیر مطرح می‌کند که دوره‌های تکراری ضربه (نظیر ورزشکارانی که در ورزش‌های تماسی شرکت می‌کنند) می‌تواند منجر به ایجاد فرآیندهای نورودژنراتیو در آینده شود. علاوه بر ارتباط دیرین تروما با خطر بیماری آلزایمر، نوع مجزایی از انسفالوپاتی تروماتیک مزمن توصیف شده است که با شکل منحصر به فردی از انکلوژیون‌های داخل نوروئی پروتئین تائو^(۱) مشخص می‌شود (بعداً بحث می‌شود).

آسیب‌های پارانشیمی ناشی از ضربه

به دنبال برخورد یک شی با سر، آسیب مغز ممکن است در محل تماس (آسیب ضربه‌ای^(۲)) یا در سمت مقابل آن (آسیب ضد ضربه‌ای^(۳)) ایجاد شود. ضایعات ضربه‌ای و ضد ضربه‌ای هر دو کوفتگی^(۴) بوده و نمای ظاهری و میکروسکوپی مشابهی دارند. کوفتگی در اثر جابجایی سریع بافت، پارگی مجاری عروقی و به دنبال آن ایجاد خونریزی، آسیب بافتی و ادم رخ می‌دهد. از آنجا که رأس شکنج‌ها نزدیک‌ترین قسمت‌ها به جمجمه هستند، نسبت به آسیب‌های تروماتیک حساس‌تر می‌باشند. کوفتگی در قسمت‌هایی از مغز که به وسیله سطح خشن و نامنظم داخلی جمجمه پوشیده شده‌اند، از جمله نواحی اوربیتوفرونتال و رأس لوب‌های گیجگاهی شایع می‌باشد. در صورتی که صدمه نافذ به مغز وارد شود (پرتابه‌ای مثل یک گلوله یا قطعه‌ای از جمجمه به دنبال شکستگی آن)، لاسراسیون (پارگی) همراه با پارگی بافت‌ها، گسیختگی عروق و خونریزی روی می‌دهد.

1- tau
3- contrecoup injury

2- coup injury
4- contusion

تنهایی یا همراه با یکدیگر رخ می‌دهند. خونریزی‌های زیرعنکبوتیه و داخل پارانشیم اغلب در محل کوفتگی و پارگی روی می‌دهند.

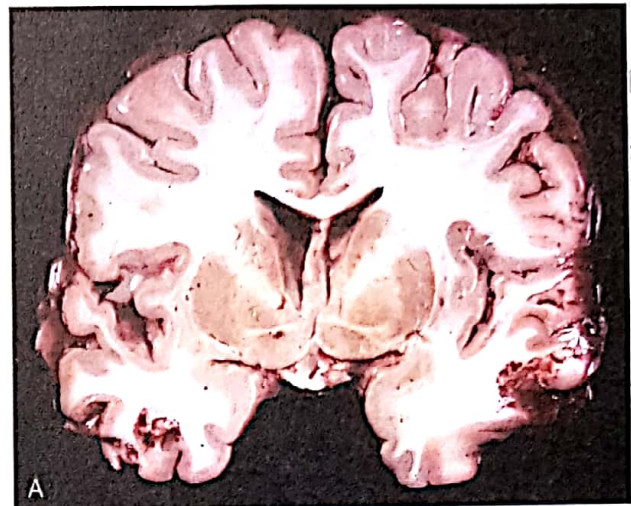
هماتوم اپی‌دورال

عروق سخت‌شامه (به ویژه سرخرگ منژوی میانی) به آسیب تروماتیک حساس می‌باشند. در شیرخواران که جمجمه قابلیت تغییر شکل دارد، جابجایی تروماتیک ممکن است بدون ایجاد شکستگی جمجمه، یکی از عروق را پاره نماید. برعکس در اطفال و بالغین، پارگی عروق سخت‌شامه تقریباً همیشه ناشی از شکستگی جمجمه است. به دنبال پارگی رگ، خون با فشار سرخرگی تجمع یافته و باعث جدا شدن سخت شامه از سطح داخلی جمجمه می‌گردد (شکل ۱۳B-۲۲) و هماتومی ایجاد می‌کند که سبب فشرده شدن سطح مغز می‌شود. از نظر بالینی، بیماران به مدت چند ساعت از زمان ضربه تا ایجاد علائم عصبی، سالم و هوشیار به نظر می‌رسند. هماتوم اپی‌دورال ممکن است به سرعت گسترش یافته و نیازمند مداخله سریع جراح مغز و اعصاب جهت تخلیه و ترمیم آن باشد تا از مرگ بیمار جلوگیری شود.

هماتوم ساب‌دورال

حرکت سریع مغز در جریان ضربات می‌تواند باعث پارگی سیاهرگ‌های پل‌زننده شود که از نیمکره‌های مغز در فضای زیر عنکبوتیه و زیر سخت‌شامه به داخل سینوس‌های سخت‌شامه گسترش می‌یابند. پارگی این عروق باعث خونریزی به داخل فضای زیر سخت‌شامه می‌گردد. در بیماران دچار آتروفی مغز، وریدهای پل‌زننده به بیرون کشیده شده‌اند و مغز نیز فضای بیشتری برای حرکت دارد. این عوامل باعث وقوع بیشتر هماتوم ساب‌دورال در افراد مسن می‌گردد. شیرخواران نیز به دلیل نازکی جدار وریدهای پل‌زننده مستعد ایجاد هماتوم‌های ساب‌دورال می‌باشند.

هماتوم‌های ساب‌دورال اغلب در طی ۴۸ ساعت اول بعد از ضربه خود را نشان می‌دهند. آنها اغلب روی سطوح طرفی نیمکره‌های مغز قرار داشته و ممکن است دوطرفه باشند. علائم عصبی به دلیل فشار وارده به بافت مجاور مغز می‌باشد. علائم ممکن است موضعی باشند ولی اغلب آنها موضعی نبوده و خود را به شکل سردرد، گیجی و بدتر شدن پیشرونده وضعیت عصبی بیمار نشان می‌دهند.



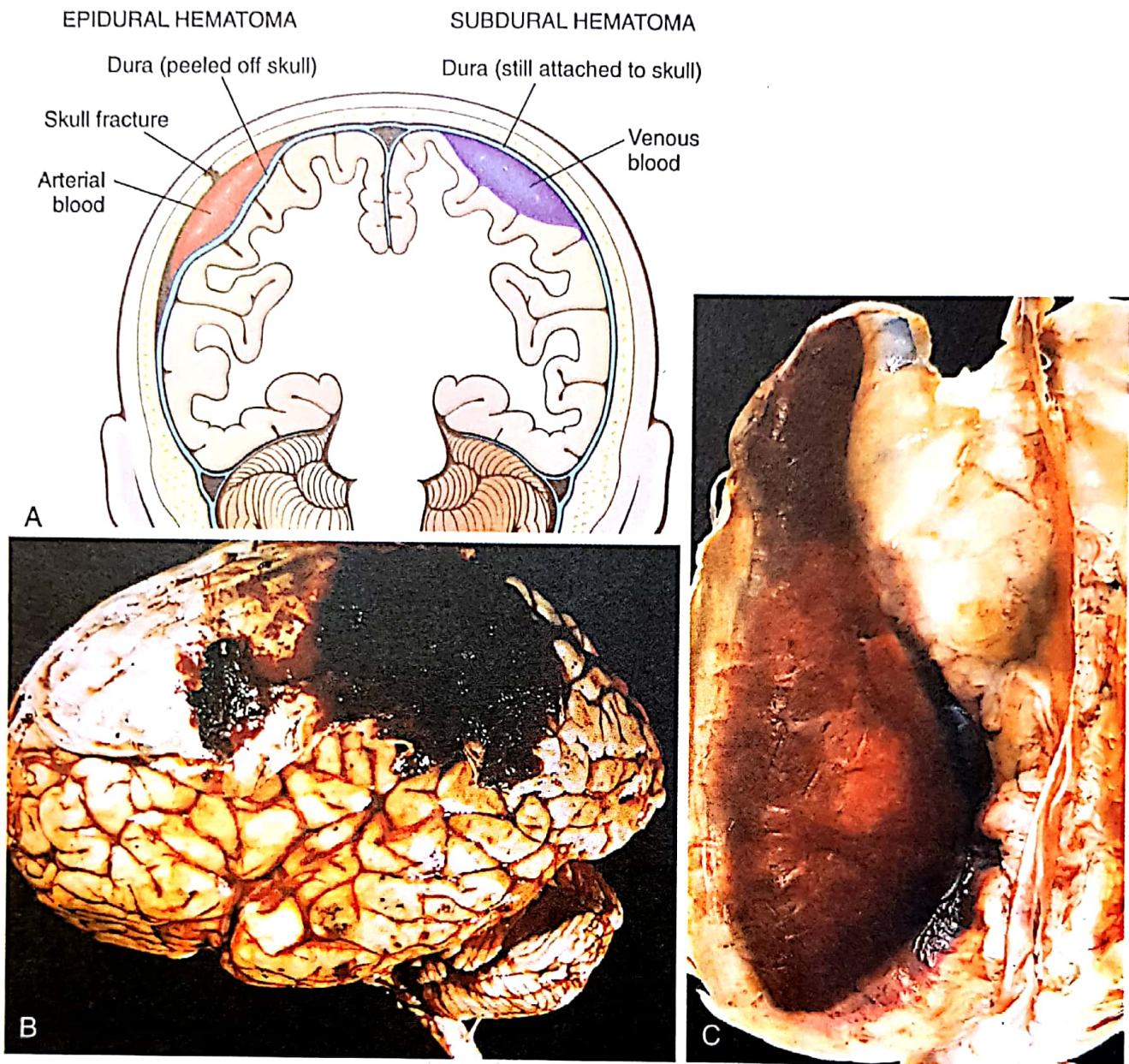
شکل ۲۲-۱۲. ضربه مغزی. (A) کوفتگی حاد در هر دو لوب گیجگاهی به صورت مناطق خونریزی و تخریب بافت دیده می‌شود. (B) کوفتگی قدیمی در سطح تحتانی لوب پیشانی مغز که به صورت مناطق با تغییر رنگ زرد دیده می‌شود.

ضرب‌دیدگی^(۱) به معنی تغییر برگشت‌پذیر سطح هوشیاری به دنبال ضربات سر در غیاب کوفتگی می‌باشد. مشخصه اختلال عملکرد گذرای عصبی شامل از دست دادن هوشیاری، ایست تنفسی موقت و فقدان رفلکس‌ها می‌باشد. گرچه بهبودی علائم نورولوژیک کامل است ولی فراموشی نسبت به حادثه دائمی خواهد بود. پاتوژنز قطع ناگهانی فعالیت عصبی ناشناخته است.

آسیب عروقی ناشی از ضربه

ضربات CNS اغلب مستقیماً دیواره عروق را پاره کرده و سبب خونریزی می‌شوند. بسته به رگ درگیر خونریزی ممکن است اپی‌دورال (روی سخت‌شامه)، ساب‌دورال (زیر سخت‌شامه)، زیر عنکبوتیه یا داخل پارانشیم باشد (شکل ۱۳A-۲۲) که به

1- concussion



شکل ۱۳-۲۲. خونریزی داخل جمجمه‌ای ناشی از ضربه. (A) هماتوم اپی‌دورال (سمت چپ) که در آن پارگی یک شریان مننژی معمولاً با شکستگی جمجمه همراه است و باعث تجمع خون شریانی بین سخت‌شامه و جمجمه می‌شود. در یک هماتوم ساب‌دورال (سمت راست) آسیب به وریدهای پل زنده بین مغز و سینوس ساژیتال فوقانی سبب تجمع خون بین سخت‌شامه و عنکبوتیه می‌گردد. (B) هماتوم اپی‌دورال که قسمتی از سخت‌شامه را پوشانده است. (C) هماتوم بزرگ ساب‌دورال سازمان‌یافته که به سخت‌شامه متصل است.

ساب‌دورال به دنبال لیز لخته (حدود هفته اول)، رشد بافت جوانه‌ای از سطح سخت‌شامه به داخل هماتوم (هفته دوم) و فیبروز (ماه ۱ تا ۳) ارگانیزه می‌گردند. هماتوم‌های سازمان‌یافته به سطح داخلی سخت‌شامه چسبیده ولی به عنکبوتیه زیر خود متصل نمی‌باشند. ضایعات فیبروزه در نهایت جمع می‌شوند و فقط لایه نازکی از بافت همبند (غشاهای ساب‌دورال) باقی می‌ماند.

ریخت‌شناسی

هماتوم‌های ساب‌دورال حاد به صورت تجمع لخته خون تازه در طول سطح مغز ظاهر می‌شوند ولی به عمق شیارها نفوذ نمی‌کنند (شکل ۱۳C-۲۲). بافت مغز در زیر آن مسطح شده و فضای زیر عنکبوتیه اغلب شفاف به نظر می‌رسد. به طور معمول خونریزی سیاهرگی خود بخود محدود می‌شود و با گذشت زمان هماتوم تجزیه و ارگانیزه می‌گردد. هماتوم‌های

شدیدی همراه باشند. اساس ژنتیکی برخی از اشکال اوتیسم اخیراً مشخص شده است. بسیاری از ژن‌های مزبوطه در تکامل و پایداری ارتباطات سیناپسی دخالت دارند. به طور مشابه، سندرم رت^(۱) یک اختلال وابسته به X غالب است که با جهش در ژن کدکننده پروتئین ۲ متصل شونده به متیل CpG^(۲) (MeCP2) ارتباط دارد. این پروتئین یک تنظیم‌کننده تغییرات اپی‌ژنتیک کروماتین می‌باشد. دختران مبتلا در ابتدا تکامل طبیعی دارند ولی نقایص عصبی درگیرکننده شناخت و حرکت، تا سن ۱ تا ۲ سالگی ظاهر می‌شود و این امر اهمیت فرآیندهای اپی‌ژنتیک را در تکامل عصبی و شکل‌گیری سیناپسی نشان می‌دهد.

ناهنجاری‌ها

نقایص لوله عصبی

از جمله اولین مراحل تکامل مغز، ایجاد لوله عصبی می‌باشد که سازنده سیستم بطنی، مغز و طناب نخاعی می‌باشد. بسته‌شدن قسمتی از لوله عصبی یا بازشدن مجدد آن می‌تواند باعث یکی از چندین ناهنجاری گردد که مشخصه آنها درگیری مجموعه‌ای از بافت عصبی، مننژ و استخوان یا بافت نرم روی آن می‌باشد. در مجموع، نقایص لوله عصبی شایع‌ترین ناهنجاری‌های CNS محسوب می‌شوند. در مجموع خطر عود در حاملگی‌های بعدی ۴ تا ۵ درصد است که مطرح‌کننده یک جزء ژنتیکی می‌باشد. کمبود فولات در طی هفته‌های اول بارداری نیز یک عامل خطر ساز محسوب می‌شود که سازوکاری نامشخص دارد. از نظر بالینی مصرف ویتامین‌های حاوی فولات قبل از تولد، خطر ایجاد نقایص لوله عصبی را تا ۷۰٪ کاهش می‌دهد. مجموعه‌ای از مطالعات تصویربرداری و غربالگری مادر از نظر α -فتوپروتئین بالا، تشخیص زودرس نقایص لوله عصبی را افزایش داده است. شایع‌ترین نوع این نقایص درگیری انتهایی خلفی لوله عصبی است که طناب نخاعی را می‌سازد، و از نقایص بدون علامت استخوانی (اسپینا بیفیدای پنهان) تا ناهنجاری شدید متشکل از قطعه‌ای از طناب نخاعی مسطح و سازمان‌نیافته همراه با بیرون‌زدگی مننژ روی آن متغیر است. میلو منگو سل بیرون‌زدگی بافت CNS از یک نقص در ستون مهره‌ها می‌باشد (شکل ۱۴-۲۲)، که معمولاً در ناحیه کمری - خاجی دیده می‌شود. بیماران نقایص حسی و حرکتی در اندام‌های تحتانی و اختلال کنترل مثانه و روده دارند. این علائم بالینی به دلیل قطعه غیرطبیعی طناب نخاعی در این منطقه بوده و اغلب با

هماتوم‌های زیر سخت شامه‌ای معمولاً دچار عود خونریزی می‌گردند (هماتوم‌های زیر سخت شامه‌ای مزمن)، احتمالاً این خونریزی از عروق نازک موجود در بافت گرانولاسیون منشأ می‌گیرد. این امر باعث یافته‌های میکروسکوپی در مراحل مختلف می‌گردد. درمان هماتوم‌های زیر سخت شامه‌ای علامت‌دار برداشتن خون و بافت واکنشی همراه آن می‌باشد.

خلاصه

ترومای سیستم عصبی مرکزی

- آسیب فیزیکی به مغز ممکن است به دنبال برخورد شدید قسمت داخلی جمجمه با مغز روی دهد.
- در ترومای غیرنافذ در صورتی که سر در حالت حرکت باشد، ممکن است آسیب مغزی هم در محل اصلی ضربه (آسیب ضربه‌ای) و هم در سمت مقابل که مغز به جمجمه برخورد می‌کند (آسیب ضد ضربه‌ای) رخ دهد.
- جابجایی سریع سر و مغز می‌تواند باعث پارگی آکسون‌ها (آسیب آکسونی منتشر) شده و نواقص عصبی شدید، فوری و غیرقابل برگشت ایجاد کند.
- پارگی عروق خونی به دنبال ضربه می‌تواند باعث هماتوم اپی‌دورال، هماتوم ساب‌دورال یا خونریزی زیر عنکبوتیه شود.

ناهنجاری‌های مادرزادی و آسیب مغزی حوالی زایمان

بروز ناهنجاری‌های CNS که باعث عقب‌ماندگی ذهنی، فلج مغزی یا نقایص لوله عصبی می‌گردند، در حدود ۱ تا ۲ درصد تخمین زده می‌شود. ناهنجاری‌های مغز معمولاً در زمینه نقایص متعدد مادرزادی شیوع بیشتری دارند. آسیب‌های قبل از تولد یا حوالی تولد می‌توانند در تکامل CNS طبیعی اختلال ایجاد کرده یا باعث تخریب بافت آن گردند. از آنجایی که قسمت‌های مختلف مغز در زمان‌های متفاوتی از بارداری تکامل می‌یابند، زمان ایجاد آسیب، نوع ناهنجاری را مشخص خواهد کرد. به طور معمول اتفاقات زودرس‌تر فنوتیپ شدیدتری ایجاد می‌کنند. جهش در ژن‌های تنظیم‌کننده تمایز، تکامل، و ارتباطات داخل سلولی نورون‌ها و سلول‌های گلیال می‌توانند باعث ناهنجاری یا اختلال عملکرد CNS گردند. به علاوه بعضی مواد شیمیایی و عوامل عفونی نیز اثرات تراتوژن دارند.

هر چند تمام اختلالات تکاملی مشخصات ظاهری و میکروسکوپی قابل شناسایی و اختصاصی ندارند، با این وجود چنین اختلالاتی ممکن است با نقایص عملکردی عصبی

1- Rett syndrome

2- Methyl-Cpg-binding protein-2

مشخص می شود که باعث ایجاد سطح ناهموار یا شبه سنگ فرشی می گردد. این تغییرات ممکن است موضعی یا منتشر باشند. ساختمان طبیعی کورتکس ممکن است به صور مختلفی تغییر کند و شکنج های مجاور معمولاً دچار اتصال لایه های مولکولی سطحی می شوند.

- هولوپروزنسفالی با اختلال در شکل گیری خط وسط مشخص می شود. در موارد خفیف ممکن است فقط فقدان پیاز بویایی و ساختمان های مربوطه دیده شود (arrhinencephaly). ولی در موارد شدید تقسیم بندی مغز به نیمکره ها یا لوب ها صورت نمی گیرد. این آنومالی ممکن است با نقایص خط وسط صورت مثل سیکلویی (تک چشمی) همراه باشد. هولوپروزنسفالی نیز همانند پلی میکروژیрия می تواند در نتیجه اختلال اکتسابی یا ژنتیکی در تکامل طبیعی مغز باشد. تعدادی از نقایص تک ژنی مثل جهش در Sonic hedgehog با هولوپروزنسفالی مرتبط دانسته شده اند.

- سایر نمونه ها عبارتند از اختلالات موضعی قشر (با نام گیج کننده «قشر دیسپلاستیک») و دستجات نورونی زیر قشر که گاه به صورت ندول و گاهی به شکل نواری قرار می گیرند.

ناهنجاری های حفره خلفی

شایع ترین ناهنجاری های این منطقه مغز باعث جابجایی یا فقدان قسمت هایی از مخچه می گردند. معمولاً، هیدروسفالی نیز وجود دارد. ناهنجاری آرنولد - کیاری^(۴) (ناهنجاری کیاری نوع II) عبارت است از حفره خلفی کوچک و مخچه ای که در خط وسط دچار تغییر شکل شده و وریمس آن از طریق سوراخ بزرگ به سمت پایین گسترش یافته است. هیدروسفالی و میلو مننگوسل کمری نیز اغلب وجود دارد. در ناهنجاری کیاری نوع I که بسیار خفیف تر است، تونسل های مخچه ای پایین قرار گرفته اند، و از طریق سوراخ بزرگ در قاعده جمجمه به پایین کشیده می شوند. بافت اضافی موجود در سوراخ بزرگ باعث انسداد نسبی جریان CSF و فشرده شدن بصل النخاع همراه با علائمی نظیر سردرد یا نقایص اعصاب جمجمه ای می گردد که معمولاً فقط در بالغین ظاهر می کند. از طریق جراحی می توان علائم را بهبود بخشید.

سندرم هایی که مشخصه آنها «فقدان» بافت مخچه ای

عقوت هایی که از طریق پوست نازک یا زخمی پوشانده آنها عبور می کنند، همراه می گردد.

در انتهای دیگر CNS در حال تکامل، آنانسفالی ناهنجاری انتهای قدامی لوله عصبی است که منجر به فقدان مغز و قسمت فوقانی جمجمه می شود. انسفالوسل یک دیورتیکول از بافت CNS تغییر شکل یافته است که از طریق نقص موجود در جمجمه بیرون زده است. در اغلب موارد، ناحیه پس سری یا حفره خلفی درگیر می باشد. در صورتی که ابتلا در قسمت قدامی وجود داشته باشد، بافت مغزی به داخل سینوس ها گسترش می یابد.

ناهنجاری های مغز قدامی^(۱)

در برخی ناهنجاری ها حجم مغز ممکن است به صورت غیر طبیعی بزرگ (مگالانسفالی) یا کوچک (میکروانسفالی) باشد. میکروانسفالی شایع تر است و اغلب با سری کوچک (میکروسفالی) نیز همراه است. این حالت در طیف وسیعی از شرایط بالینی رخ می دهد که عبارتند از ناهنجاری های کروموزومی، سندرم جنین الکلی و عقوت با ویروس نقص ایمنی انسانی نوع ۱ در رحم. در تمام این حالت ها تعداد نورون های قشر مغز کاهش می یابد. در طی مراحل اولیه تکامل مغز، هنگامی که سلول های پیش ساز در ناحیه زیر اپاندیمی تکثیر می شوند، تعادل بین سلول هایی که جمعیت پیش ساز را ترک می کنند تا مهاجرت به قشر را شروع کنند و سلول هایی که در جمعیت تکثیرشونده باقی می مانند، تعداد نهایی نورون ها و سلول های گلیال تولید شده را تعیین می کند. اگر تعداد زیادی از سلول ها، جمعیت پیش ساز را به صورت نابالغ ترک کنند، تولید نورون های بالغ به حد کافی نخواهد بود و منجر به تشکیل یک مغز کوچک می شود.

اختلال در مهاجرت و تمایز نورون ها در جریان تکامل می تواند باعث اختلال در تشکیل شکنج های طبیعی و ساختمان ۶ لایه ای نئوکورتکس گردد و معمولاً سبب قرارگیری نورون ها در محل های آناتومیک نادرست می شود. جهش های مختلف در ژن های کنترل کننده مهاجرت باعث ایجاد ناهنجاری هایی می شوند که عبارتند از:

- لیسنسفال^(۲) (فقدان کامل شکنج ها^(۳)) یا درگیری تکه ای شکنج ها (patchygyria) که با فقدان شکنج های طبیعی و در نتیجه صاف بودن سطح مغز مشخص می شوند. قشر مغز به صورت غیر طبیعی ضخیم شده و معمولاً فقط حاوی ۴ لایه است. بسیاری از اشکال لیسنسفال با نقص در ژن های کنترل کننده مهاجرت نورونی در ارتباطند.
- پلی میکروژیрия با افزایش تعداد شکنج های نامنظم

1- forebrain

2- lissencephaly

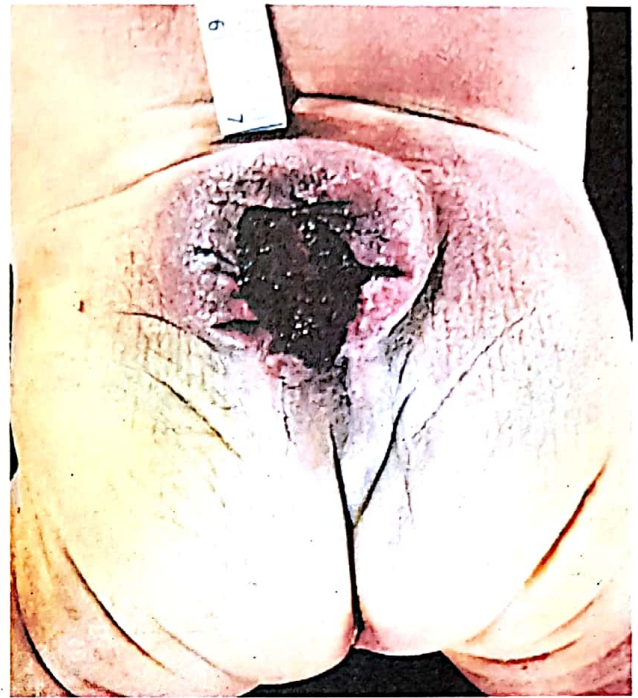
3- agyria

4- Arnold-Chiari malformation

آسیب مغز در حوالی زایمان

انواع عوامل برون زاد می توانند باعث آسیب مغز در حال تکامل شوند. آسیب هایی که در اوایل بارداری روی می دهند ممکن است باعث تخریب بافت مغز بدون برانگیختن تغییرات واکنشی شده و بنابراین افتراق آنها از ناهنجاری ها دشوار است. آسیب مغز در حوالی زایمان یکی از علل مهم ناتوانی های عصبی دوران کودکی می باشد. فلج مغزی اصطلاحی برای توصیف نقایص عصبی حرکتی غیر پیشرونده است که با اسپاستیسیتی، دیستونی، آتاکسی یا آتوز و فلج مشخص می شوند و به دلیل آسیب در دوره قبل از تولد یا حوالی زایمان ایجاد شده اند. علائم و نشانه ها ممکن است در زمان تولد آشکار نباشند و در مراحل بعدی مدتی پس از وقوع عامل مسبب خود را نشان دهند.

دو نوع اصلی آسیب که حوالی زایمان روی می دهند شامل خونریزی و انفارکتوس می باشند. این ضایعات از ضایعات مشابه در بالغین به دلیل محلشان و نوع واکنش بافت اطراف متفاوت می باشند. در نوزادان نارس خطر افزایش یافته ای برای ایجاد خونریزی داخل پارانشیمی درون ماتریکس زایا، اغلب در مجاورت شاخ قدامی بطن های طرفی وجود دارد. خونریزی ممکن است به داخل سیستم بطنی گسترش یافته و از آنجا به فضای زیر عنکبوتیه راه پیدا کند و گاهی اوقات باعث هیدروسفالی گردد. انفارکتوس ممکن است در ماده سفید دور بطنی در بالای چادرینه روی دهد (لکومالاسی دور بطنی). این حالت مخصوصاً در نوزادان نارس شایع است. بقایای این انفارکتوس ها به صورت پلاک های زرد گچی است که شامل مناطق مجزای نکروز و معدنی شدن ماده سفید می باشد (شکل ۲۲-۱۵). در صورت وجود شدت کافی جهت ابتلای ماده سفید و خاکستری، ضایعات بزرگ کیستی در نیمکره ها ایجاد می گردد. به این حالت انسفالوپاتی مولتی کیستیک می گویند.



شکل ۲۲-۱۴. میلو مننگوسل. هم متنز و هم پارانشیم طناب نخاعی درون ساختمان کیستی شکل قرار داشته و درست در بالای باسن دیده می شوند.

است، عبارتند از: ناهنجاری دندی - واکر^(۱) که با حضور حفره خلفی بزرگ، فقدان ورمیس مخچه و یک کیست بزرگ در خط وسط مشخص می شود و سندرم ژوبرت^(۲) که در آن فقدان ورمیس و اختلالات ساقه مغز مشاهده شده و منجر به مشکلات حرکتی چشم و طرح تنفسی منقطع می گردد. طیفی از ضایعات ژنتیکی مغلوب باعث ایجاد سندرم ژوبرت می شوند که بسیاری از آنها شامل تغییرات در سیلیوم اولیه می باشند.

ناهنجاری های طناب نخاعی

علاوه بر نقایص لوله عصبی، تغییرات ساختمانی درون طناب نخاعی (بدون همراهی با ناهنجاری های ستون فقرات یا پوست روی آن) نیز ممکن است وجود داشته باشد. این ضایعات شامل اتساع در کانال مرکزی نخاع مفروش با اپاندیم (*hydromyelia*) یا ایجاد حفرات شکاف مانند پر از مایع در قسمت داخلی نخاع (سیرنگومیلی، سیرنکس) است. این ضایعات توسط گلیوز واکنشی متراکم و اغلب الیاف روزنتال احاطه شده اند. سیرنکس می تواند پس از تروما یا همراه با تومورهای داخل نخاعی ایجاد شود.

خلاصه

ناهنجاری های مادرزادی و آسیب مغز در حوالی زایمان

- ناهنجاری های مغز ممکن است به دلیل عوامل ژنتیکی یا آسیب های خارجی ایجاد شوند.
- زمان و مکان ایجاد آزار در جریان تکامل، طرح آسیب و خصوصیات آن را مشخص می کند.
- علل ناهنجاری های مختلف عبارتند از اختلال در بسته شدن لوله عصبی، تشکیل نادرست ساختارهای عصبی و تغییر در مهاجرت نورون ها.

1- Dandy-Walker malformation

2- Joubert syndrome

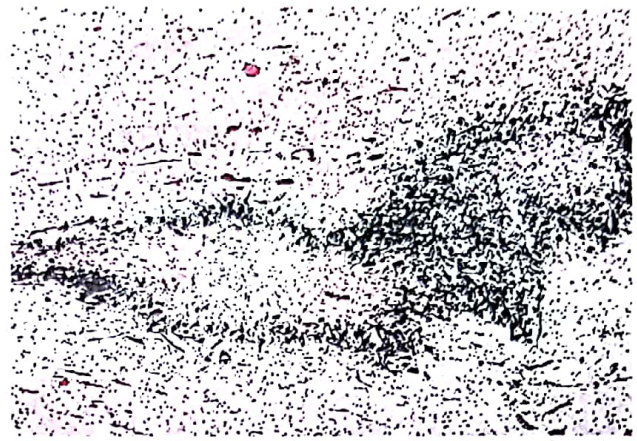
- گسترش موضعی عفونت‌های جمجمه یا نخاع نیز ممکن است اتفاق بیفتد. منشأ عفونت ممکن است یک سینوس هوایی (اغلب ماستوئید یا پیشانی)، دندان عفونی، استئومیلیت جمجمه یا ستون مهره‌ها و ناهنجاری‌های مادرزادی مثل مننژومیلوس باشد.
- اعصاب محیطی ممکن است مسیر ورودی تعداد کمی از پاتوژن‌ها مخصوصاً ویروس‌های خاصی مثل هاری و هرپس زوستر باشند.

عفونت‌های اپی‌دورال و ساب‌دورال

فضاهای اپی‌دورال و ساب‌دورال ممکن است به عفونت‌های باکتریایی یا قارچی مبتلا شوند که معمولاً در نتیجه گسترش موضعی مستقیم می‌باشد. آبسه‌های اپی‌دورال معمولاً از یک کانون عفونی مجاور مثل سینوزیت یا استئومیلیت منشأ می‌گیرند. وقتی که این آبسه‌ها در فضای اپی‌دورال نخاع روی می‌دهند، می‌توانند باعث فشردن طناب نخاعی و ایجاد یک اورژانس جراحی مغز و اعصاب گردند. عفونت‌های جمجمه یا سینوس‌های هوایی ممکن است به فضای ساب‌دورال گسترش یافته و آمپیم ساب‌دورال را ایجاد نمایند. عنکبوتیه و فضای زیر عنکبوتیه معمولاً مبتلا نمی‌شوند ولی یک آمپیم بزرگ ساب‌دورال می‌تواند باعث اثر توده‌ای گردد. به علاوه، ممکن است ترومبوفلیت در سیاهرگ‌های پل‌زننده که از فضای ساب‌دورال عبور می‌کنند روی دهد و این امر باعث انسداد سیاهرگی و انفارکتوس مغز می‌شود. بیشتر بیماران، تب‌دار بوده و دچار سردرد و سفتی گردن می‌باشند و در صورت عدم درمان نشانه‌های عصبی موضعی مرتبط با محل عفونت، لتارژی و اغما نیز روی می‌دهد. به دنبال درمان از جمله تخلیه جراحی، بهبود آمپیم از سمت سخت شامه روی می‌دهد و اگر بهبودی کامل باشد، فقط ضخیم‌شدن سخت شامه به عنوان یافته باقیمانده دیده می‌شود. معمولاً با درمان صحیح و سریع، بهبودی کامل روی می‌دهد.

مننژیت

مننژیت فرآیند التهابی لپتومننژ درون فضای زیر عنکبوتیه می‌باشد. مننژوآنسفالیت به دنبال گسترش عفونت از مننژ به داخل مغز زیرین ایجاد می‌شود. مننژیت معمولاً ناشی از یک عفونت است ولی مننژیت شیمیایی ممکن است در پاسخ به محرک‌های غیر باکتریایی که وارد فضای زیر عنکبوتیه می‌شوند، روی دهد. مننژیت عفونی به صورت کلی به انواع چرک‌زای



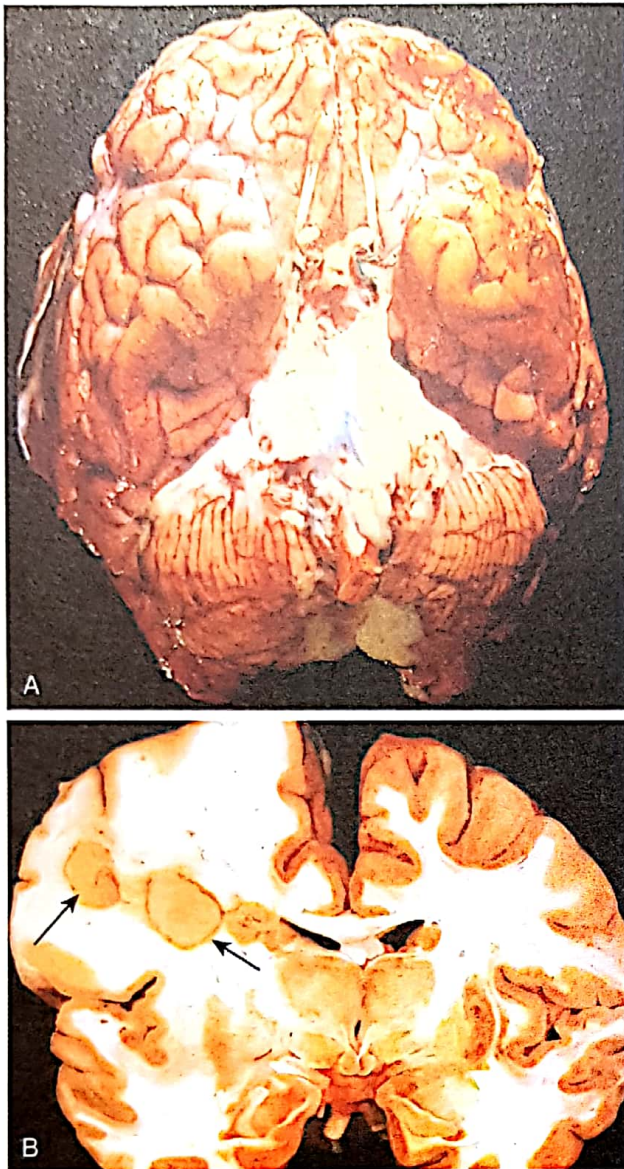
شکل ۲۲-۱۵. آسیب مغز در حوالی زایمان. در نمونه حاصل از بیمار مبتلا به لکومالاسی دور بطنی: در قسمت مرکز تکروز ماده سفید و در اطراف حاشیه‌ای از استپاله‌های آکسونی مینرالیزه دیده می‌شود.

- آسیب مغز در حوالی زایمان عمدتاً به یکی از دو شکل زیر دیده می‌شود: ۱) خونریزی که اغلب در ناحیه ماتریکس زایا رخ می‌دهد و با خطر گسترش به داخل سیستم بطنی همراه است و ۲) انفارکتوس‌های ایسکمیک که باعث لکومالاسی دور بطنی می‌گردد.

عفونت‌های دستگاه عصبی

مغز و پوشش‌های آن مانند سایر قسمت‌های بدن ممکن است مبتلا به عفونت گردند. بعضی عوامل عفونی تمایل نسبی یا مطلق جهت ابتلای دستگاه عصبی دارند (مثل هاری) ولی سایرین می‌تواند بسیاری از اعضا از جمله مغز را مبتلا نمایند (مثل استافیلوکوک طلائی). آسیب بافت عصبی ممکن است در اثر آسیب مستقیم نورون‌ها یا سلول‌های گلیال توسط عوامل عفونی یا سموم میکروبی رخ دهد و یا حاصل پاسخ ایمنی ذاتی یا تطابقی میزبان باشد. عوامل عفونی می‌توانند از چندین مسیر مختلف به دستگاه عصبی راه پیدا کنند:

- شایع‌ترین راه ورود انتشار خونی از طریق جریان خون شریانی می‌باشد. به دلیل آناستوموز بین سیاهرگ‌های صورت و سینوس‌های وریدی جمجمه، امکان انتشار رو به عقب سیاهرگی نیز وجود دارد.
- تلقیح مستقیم میکروارگانیسم‌ها تقریباً همیشه به دنبال ضربات همراه با ورود جسم خارجی می‌باشد. در موارد نادر به صورت ایاتروژنیک و در نتیجه ورود میکروب‌ها از طریق سوزن در جریان پونکسیون کمری ایجاد می‌شود.



شکل ۲۲-۱۶. عفونت‌های باکتریایی. (A) مننژیت چرکی. یک لایه ضخیم آگزودای چرکی سطح ساقه مغز و مخچه را پوشانده و باعث ضخیم شدن لپتومننژ شده است. (B) آبسه مغزی در ماده سفید لوب پیشانی (پیکان‌ها).

بهبودی شواهد ریخت‌شناسی کمی از عفونت باقی می‌ماند و یا هیچ اثری باقی نمی‌گذارد.

مننژیت آسپتیک (مننژیت ویروسی)

مننژیت آسپتیک یک اصطلاح بالینی است که جهت توصیف یک بیماری شامل تحریک مننژ، تب و تغییر سطح هوشیاری با شروع نسبتاً حاد به کار می‌رود و سیر بالینی آن در مقایسه با مننژیت چرکی کمتر رعدآسا است. برخلاف مننژیت چرکی در بررسی CSF، لنفوسیتوز، افزایش متوسط پروتئین و سطح

حاد (معمولاً باکتریایی)، آسپتیک (معمولاً ویروسی) و مزمن (معمولاً سلی، اسپیروکتی یا کریپتوکوکی) تقسیم می‌شود. بررسی CSF اغلب به افتراق بین علل مختلف مننژیت کمک می‌کند.

مننژیت چرکی حاد (مننژیت باکتریایی)

طیف وسیعی از باکتری‌ها می‌توانند باعث مننژیت چرکی حاد شوند ولی ارتباطی بین سن بیمار و محتمل‌ترین ارگانیسم عامل آن وجود دارد. در نوزادان، ارگانیسم‌های شایع عبارتند از اشرشیا کولی و استرپتوکوک‌های گروه B. در بین نوجوانان و جوانان، نایسریا مننژیتیدیس شایع‌ترین پاتوژن بوده و در سالخوردگی استرپتوکوک پنومونیه و لیستریا مونوسیتوزن شایع‌ترند. تمام گروه‌های سنی بیماران معمولاً نشانه‌های سیستمیک عفونت را همراه با شواهد تحریک مننژ و نقایص عصبی (مثل سردرد، فوتوفوبی، تحریک‌پذیری، اختلال سطح هوشیاری و سفتی گردن) نشان می‌دهند. در پونکسیون کمری فشار افزایش یافته است و در بررسی مایع CSF، نوتروفیل‌های فراوان، پروتئین بالا و قند پایین دیده می‌شود. گاهی اوقات چند ساعت قبل از ظهور نوتروفیل‌ها می‌توان باکتری‌ها را در اسمیر مشاهده کرد یا کشت داد. مننژیت چرکی در صورت عدم درمان می‌تواند کشنده باشد ولی با تشخیص به موقع و استفاده از عوامل ضد میکروبی مناسب بسیاری از بیماران نجات می‌یابند.

ریخت‌شناسی

در مننژیت حاد، آگزودا درون لپتومننژ و روی سطح مغز دیده می‌شود (شکل ۲۲-۱۶A). عروق مننژ محتقن و برجسته بوده و چرک از منطقه حداکثر تجمع، در امتداد رگ‌های خونی سطح مغز گسترش می‌یابد. وقتی مننژیت رعدآسا باشد، سلول‌های التهابی به دیواره سیاهرگ‌های لپتومننژ ارتشاح یافته و ممکن است به داخل خود مغز نیز گسترش یابند (سربریت موضعی) یا التهاب به درون بطن‌ها گسترش یافته و ایجاد التهاب بطن‌ها (ونتریکولیت) نماید. در بررسی میکروسکوپی، در مناطق درگیری شدید، نوتروفیل‌ها کل فضای زیر عنکبوتیه را پر کرده یا ممکن است در موارد خفیف‌تر عمدتاً در اطراف رگ‌های خونی لپتومننژ دیده شوند. در مننژیت درمان نشده، تعداد متغیری از ارگانیسم‌های مسبب در رنگ‌آمیزی گرم دیده می‌شود. مننژیت باکتریال ممکن است باعث ایجاد آبسه مغزی گردد (شکل ۲۲-۱۶B) (بعداً در مورد آن بحث می‌شود). فلجیت می‌تواند باعث انسداد سیاهرگی و انفارکتوس خونریزی دهنده مغز زیرین گردد. در صورتی که درمان به سرعت انجام شود، بعد از

طبیعی گلوکز دیده می شود. بیماری به طور معمول خود محدود شده است و در اغلب موارد به نظر می رسد منشأ ویروسی داشته باشد ولی شناسایی ویروس مسبب مشکل است. هیچ مشخصه ماکروسکوپی منحصر به فردی به جز تورم مغز که فقط در بعضی موارد دیده می شود، وجود ندارد. در بررسی میکروسکوپی، هیچ ناهنجاری قابل شناسایی وجود نداشته یا فقط ارتشاح خفیف تا متوسط لنفوسیت ها در لپتومنژ وجود دارد.

مننژیت مزمن

پاتوزن های مختلفی مثل مایکوباکتریوم ها و تعدادی از اسپروکت ها باعث مننژیت مزمن می گردند. عفونت با این ارگانیسم ها ممکن است پارانشیم مغز را نیز درگیر کند.

مننژیت سلی

مننژیت سلی معمولاً با علایم و نشانه های عمومی سردرد، بی حالی، گیجی و استفراغ تظاهر می کند. سلولاریته CSF به طور متوسط افزایش یافته و از سلول های تک هسته ای یا مخلوطی از سلول های تک هسته ای و چند هسته ای تشکیل شده است. سطح پروتئین اغلب افزایش قابل توجهی می یابد و مقدار گلوکز CSF نیز به طور متوسط کاهش یافته یا طبیعی است. عفونت با مایکوباکتریوم توبرکلوز همچنین می تواند باعث ایجاد توده داخل پارانشیمی با حدود مشخص (توبرکولوم) شود که ممکن است همراه با مننژیت باشد. مننژیت مزمن سلی یکی از علل فیبروز عنکبوتیه است که می تواند باعث هیدروسفالی گردد.

ریخت شناسی

فضای زیر عنکبوتیه مخصوصاً در قاعده مغز حاوی اگزودای ژلاتینی یا فیبرینی است که سیستم ها را محو کرده و اعصاب مجامه ای را می پوشاند. گرانول های سفید مجزایی بر روی لپتومنژ دیده می شوند. سرخرگ هایی که از داخل فضای زیر عنکبوتیه عبور می کنند ممکن است به دلیل ارتشاح التهابی جدارشان و افزایش قابل توجه ضخامت انتیما دچار اندآرتريت انسدادی گردند. در نمای میکروسکوپی مخلوطی از لنفوسیت ها، پلاسماسل ها و ماکروفاژها دیده می شود. در موارد شدید، گرانولوم کامل که همانند ضایعات سلی در سایر نقاط بدن دارای نکروز پیری و سلول غول آسا می باشد، مشاهده می شود.

عفونت های اسپروکتی

سیفلیس عصبی مرحله سوم سیفلیس بوده و در حدود ۱۰٪ مبتلایان به عفونت درمان نشده تره پونما پالیدوم دیده می شود. مبتلایان به عفونت HIV در معرض خطر بالای ایجاد سیفلیس عصبی بوده و سرعت پیشرفت و شدت بیماری در آنها بیشتر است. این عفونت می تواند مننژیت مزمن (نوروسیفلیس منگوواسکولار) ایجاد کند که معمولاً قاعده مغز را درگیر کرده و با یک اندآرتريت انسدادی غنی از پلاسماسل و لنفوسیت همراه می باشد. همچنین اسپروکت ها می توانند سبب درگیری پارانشیمی (نوروسیفلیس فلجی)^(۱) شده و منجر به از دست رفتن نورون ها و تکثیر قابل توجه سلول های میکروگلیال استوانه ای شکل شوند. این شکل از بیماری از نظر بالینی سبب از دست رفتن بی سر و صدا ولی پیشرونده عملکرد ذهنی و فیزیکی همراه تغییرات خلقی (از جمله هذیان خودبزرگ بینی) شده و در نهایت به زوال شدید عقلی منجر می گردد. تابس دورسالیس شکل دیگری از سیفلیس عصبی است که به دلیل آسیب اعصاب حسی در ریشه های خلفی ایجاد شده و منجر به اختلال حس وضعیت در مفاصل و آتاکسی (آتاکسی لوکوموتور)، از دست رفتن حس درد و در نتیجه آسیب پوست و مفاصل (مفاصل شارکو)، سایر اختلالات حسی مخصوصاً «دردهای تیرکشنده» و از دست رفتن رفلکس های وتری عمقی می گردد.

بورلیوز عصبی به دلیل درگیری سیستم عصبی با اسپروکت بورلیا بورگدورفری (عامل بیماری لایم) ایجاد می شود. علایم و نشانه های عصبی بسیار متغیر می باشند و عبارتند از مننژیت آسپتیک، فلج عصب صورتی، انسفالوپاتی خفیف و پلی نوروپاتی.

عفونت های پارانشیمی

تمامی ارگانیسم های میکروبی (از ویروس ها تا انگل ها) توانایی آلوده کردن مغز را دارند و معمولاً طرح درگیری مشخصی را نشان می دهند. در کل، عفونت های ویروسی باعث درگیری منتشر، باکتری ها (در صورتی که همراه با مننژیت نباشند) باعث درگیری موضعی و سایر ارگانیسم ها باعث ایجاد نمای مختلطی می شوند. در مبتلایان به نقص ایمنی، معمولاً درگیری گسترده تری با هر عامل بیماری زا روی می دهد.

آبسه های مغزی

آبسه های مغزی تقریباً همیشه به وسیله عفونت های باکتریایی

هاری و فلج اطفال دارد. بعضی ویروس‌ها انواع خاصی از سلول‌های CNS را مبتلا می‌کنند، در حالی که سایرین به دلیل راه ورودشان مناطق خاصی از مغز (مثل قسمت داخلی لوب‌های گیجگاهی یا سیستم لیمبیک) را ترجیح می‌دهند. عفونت‌های ویروسی داخل رحمی مثل سرخجه می‌توانند باعث ناهنجاری‌های مادرزادی گردند. علاوه بر عفونت مستقیم دستگاه عصبی، CNS ممکن است بعد از عفونت‌های ویروسی سیستمیک، بر اثر مکانیسم‌های ایمنی دچار آسیب شود.

آر‌بو‌ویروس‌ها

آر‌بو‌ویروس‌ها (ویروس‌های منتقل شونده از بندپایان) از علل مهم انسفالیت اپیدمیک مخصوصاً در مناطق گرمسیری زمین بوده و توانایی ایجاد بیماری شدید و مرگ و میر قابل توجهی را دارند. از جمله موارد شایع‌تر آنها می‌توان انسفالیت اسبی شرقی و غربی و عفونت ویروس نیل غربی را نام برد. بیماران، دچار علائم عصبی عمومی مثل تشنج، گیجی، هذیان و استوپور یا کما و نیز نشانه‌های موضعی مثل غیرقرینه شدن رفلکس‌ها و فلج عضلات چشمی می‌شوند. CSF معمولاً بی‌رنگ بوده و فشار آن مختصری افزایش یافته است. در ابتدا یک پلئوسیتوز نوتروفیلی وجود دارد که خیلی زود جای خود را به لنفوسیت‌ها می‌دهد. سطح پروتئین CSF بالاست ولی محتوای قند آن طبیعی می‌باشد.

ریخت‌شناسی

انسفالیت‌های آر‌بو‌ویروسی نمای هیستوپاتولوژیک مشابهی دارند. به صورت مشخص، مننگوانسفالیت لنفوسیتی به همراه توزیع نمادین دور عروقی (گاهی اوقات همراه نوتروفیل‌ها) دیده می‌شود (شکل ۲۲-۱۷A). نکروز چندکانونی ماده سفید و خاکستری مشاهده می‌گردد که معمولاً با نورونوفازی (بیگانه‌خواری بقایای نورونی) و تجمع موضعی میکروگلی‌ها که ندول‌های میکروگلیال نامیده می‌شوند، همراه است (شکل ۲۲-۱۷B). در موارد شدید، واسکولیت نکروزان به همراه خونریزی‌های موضعی دیده می‌شود.

هرپس ویروس‌ها

انسفالیت HSV-1 در تمام گروه‌های سنی دیده می‌شود، ولی در کودکان و جوانان شایع‌تر است. تظاهرات نمادین بیماری عبارتند از تغییرات خلق، حافظه و رفتار که نشانگر درگیری لوب‌های پیشانی و گیجگاهی می‌باشد. انسفالیت HSV-1 راجعه گاهی با

ایجاد شده و می‌توانند ناشی از تلقیح مستقیم ارگاناسم، گسترش موضعی از کانون عفونی مجاور (ماستوئیدیت، سینوزیت پارانازال) یا گسترش خونی (معمولاً از یک کانون اولیه در قلب، ریه یا استخوان‌های دوردست یا بعد از کشیدن دندان) باشند. شرایط مستعدکننده عبارتند از اندوکاردیت حاد باکتریایی (که آمبولی‌های سپتیک آزاد کرده و باعث آبسه‌های متعدد می‌گردد)، بیماری قلبی مادرزادی سیانوز دهنده (که در آنها شانت راست به چپ و فقدان فیلتراسیون ریوی ارگاناسم‌ها روی می‌دهد) و عفونت‌های ریوی مزمن (مثلاً در جریان برونشکتازی). اینها منابع میکروبی هستند که از طریق خون منتشر می‌شوند.

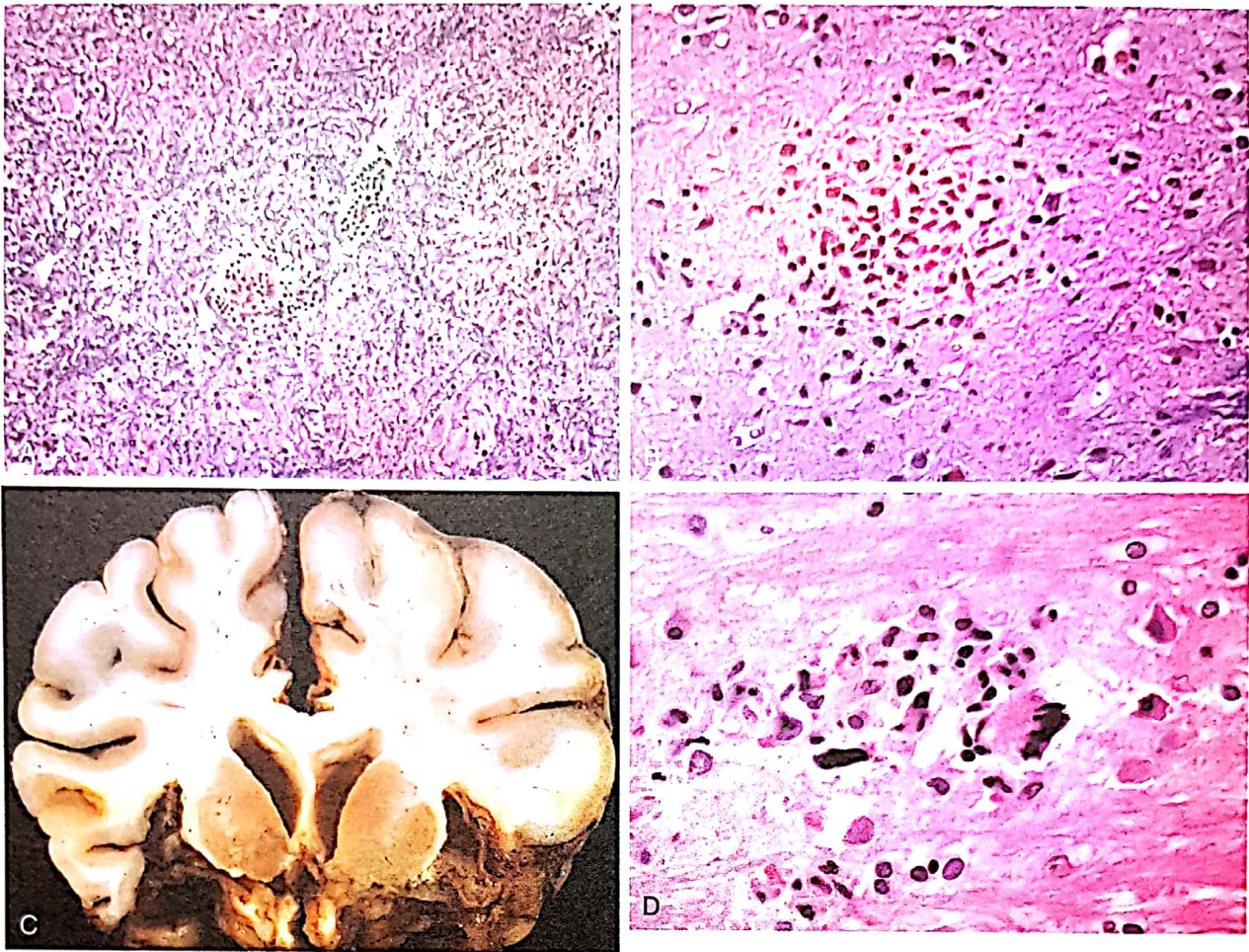
آبسه‌ها ضایعات مخربی هستند و بیماران اغلب نقایص کانونی پیش‌رونده به همراه نشانه‌های عمومی افزایش فشار داخل جمجمه‌ای خواهند داشت. تعداد گویچه‌های سفید و سطح پروتئین CSF معمولاً افزایش یافته ولی محتوای گلوکز آن طبیعی است. ممکن است منشأ سیستمیک یا موضعی عفونت، آشکار بوده و یا بدون علامت باشد. افزایش فشار داخل جمجمه و فتق پیش‌رونده مغزی می‌تواند کشنده باشد و پاره شدن آبسه ممکن است باعث التهاب بطن‌ها، مننژیت و ترومبوز سینوس‌های سیاهرگی گردد. با کمک جراحی و آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توان میزان مرگ و میر بالای آنها را کاهش داد و مداخله سریع‌تر باعث بهتر شدن پیش‌آگهی بیمار می‌گردد.

ریخت‌شناسی

آبسه‌ها ضایعات مجزایی هستند که دارای نکروز میعانی در قسمت مرکزی و کپسول فیبروز در اطراف می‌باشند (شکل ۲۲-۱۶B). در بررسی میکروسکوپی، ادم و بافت جوانه‌ای همراه با تشکیل عروق فراوان، مرکز نکروزه را احاطه کرده‌اند. در خارج کپسول فیبروزه منطقه‌ای از گلیوز واکنشی دیده می‌شود.

انسفالیت ویروسی

انسفالیت ویروسی عفونت پارانشیم مغز است که تقریباً همیشه با التهاب مننژ همراه می‌باشد (و بنابراین بهتر است مننگوانسفالیت نامیده شود). هر چند ویروس‌های مختلف طرح‌های مختلف آسیب را نشان می‌دهند ولی مشخص‌ترین طرح بافت‌شناسی به صورت ارتشاح سلول‌های تک‌هسته‌ای در اطراف عروق و پارانشیم، ندول‌های میکروگلیالی و نورونوفازی می‌باشد (شکل ۲۲-۱۷A, B). بعضی ویروس‌ها اجسام انکلوژیونی مشخصی ایجاد می‌کنند. دستگاه عصبی حساسیت ویژه‌ای به ویروس‌هایی مثل



شکل ۲۲-۱۷. عفونت‌های ویروسی. A, B) یافته‌های مشخصه بسیاری از اشکال مننژیت ویروسی عبارتند از تجمع لنفوسیت‌ها در اطراف رگ‌ها (A) و ندول‌های میکروگلیال (B). C) آنسفالیت هرپسی تخریب گسترده قسمت تحتانی لوب پیشانی و قسمت قدامی لوب گیجگاهی را نشان می‌دهد. D) آنسفالیت ناشی از ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV). به تجمع میکروگلی‌های تشکیل دهنده ندول‌های میکروگلیال و سلول‌های غول‌آسای چند هسته‌ای توجه کنید.

HSV-2 نیز دستگاه عصبی را مبتلا کرده و معمولاً به صورت مننژیت در بالغین ظاهر می‌کند. آنسفالیت منتشر شدید در بسیاری از نوزادان حاصل زایمان طبیعی از زنان مبتلا به عفونت تناسلی اولیه و فعال ناشی از HSV دیده می‌شود. ویروس واریسلا - زوستر (VZV) در جریان عفونت اولیه ایجاد آبله مرغان می‌کند و معمولاً هیچ‌گونه شواهدی از درگیری عصبی وجود ندارد. ویروس باعث عفونت نهفته در نورون‌های گانگلیون‌های ریشه خلفی می‌شود. فعالیت مجدد آن در بالغین باعث ایجاد ضایعات پوستی دردناک و وزیکولی در محل توزیع یک یا چند درماتوم می‌گردد (زونا). زونا معمولاً فرآیندی خودبخود محدود شونده است ولی ممکن است یک سندرم درد مداوم در منطقه مبتلا ایجاد شود (نورالژی). بعد از عفونت هرپس، VZV ممکن است باعث آرتریت (arteritis)

جهش‌های ارثی همراه است که پیام‌رسانی گیرنده شبه Toll (به ویژه TLR-3) را مختل می‌کنند. این گیرنده‌ها نقش مهمی در دفاع ضد ویروسی دارند.

ریخت‌شناسی

آنسفالیت هرپسی در ناحیه تحتانی و داخلی لوب‌های گیجگاهی و شکنج ارییتال لوب‌های پیشانی آغاز شده و در این نواحی بیشترین شدت را دارد (شکل ۲۲-۱۷C). عفونت باعث نکروز شده و در نواحی درگیری شدید اغلب خونریزی دیده می‌شود. معمولاً ارتشاح التهابی دور عروقی وجود دارد و اجسام انکلوزیونی ویروسی داخل هسته‌ای اتوزینوفیلی (اجسام کودری^(۱) نوع A) هم در نورون‌ها و هم در سلول‌های گلیال دیده می‌شوند.

به CNS وارد شده و در نتیجه دوره کمون به فاصله بین زخم و مغز بستگی دارد و معمولاً چند ماه طول می کشد. علائم اولیه بیماری غیراختصاصی بوده و شامل بی حالی، سردرد و تب می باشد. با پیشرفت عفونت، بیمار دچار تحریک پذیری غیرطبیعی CNS می شود. تماس مختصر با بیمار نیز دردناک بوده و باعث پاسخ حرکتی شدیدی می شود که منجر به تشنج می گردد. انقباض عضلات حلقی می تواند باعث امتناع بیمار از بلعیدن هر چیزی حتی آب گردد (ترس از آب). دوره های متناوب شیدایی و استوپور در نهایت به اغما می انجامد و مرگ به دلیل نارسایی مرکز تنفسی روی می دهد.

ویروس نقص ایمنی انسانی

در ۱۵ سال اول پس از شناسایی ایدز، تغییرات نوروپاتولوژیک ناشی از آثار مستقیم ویروس روی دستگاه عصبی، عفونت های فرصت طلب و لنفوم اولیه CNS در بررسی های پس از مرگ ۸۰ تا ۹۰ درصد بیماران مشاهده می شد. با ورود درمان های بسیار مؤثر ضد رتروویروسی (HAART)^(۱) از بروز این آثار ثانویه عفونت HIV کاسته شد. با این وجود اختلالات شناختی، از دمانس خفیف گرفته تا شکل تمام عیار آن با اصطلاح کلی «اختلال عصبی شناختی مرتبط با ایدز» (HAND)^(۲) توصیف می شوند و همچنان منشأی برای موربیدیتی محسوب می گردند. به نظر می رسد اختلالات شناختی، ناشی از آلوده شدن سلول های میکروگلیال به HIV در مغز می باشند. این امر سبب فعال شدن پاسخ های ایمنی ذاتی، هم در سلول های میکروگلیال عفونی و هم در سلول های مجاور غیرعفونی می شود. آسیب نورونی حاصله احتمالاً ناشی از همراهی التهاب با واسطه سیتوکاین ها و آثار سمی پروتئین های مشتق از HIV می باشد. مننژیت آسپتیک طی یک تا دو هفته بعد از شروع عفونت اولیه HIV در ۱۰٪ بیماران رخ می دهد، آنتی بادی بر علیه HIV می تواند ایجاد شود و ویروس را می توان از CSF جدا نمود. چندین مطالعه نوروپاتولوژیک در فازهای زودهنگام و حاد تهاجم بی علامت HIV به سیستم عصبی، نشان داده اند که مننژیت لنفوسیتی خفیف، التهاب اطراف عروق، و مختصری از دست رفتگی میلین در نیمکره های مخ رخ می دهد. پس از فازها اگر فرد بیمار مورد اتوپسی قرار گیرد آنسفالیت HIV (HIVE) به طور شایع ایجاد خواهد شد.

گرانولومایی شود که منجر به انفارکتوس بافت می گردد. در بیماران مبتلا به نقص ایمنی، آنسفالیت حاد ناشی از هرپس زوستر ممکن است رخ دهد. اجسام انکلوژیونی ممکن است در سلول های گلیال و نورون ها دیده شوند.

سیتومگالوویروس

CMV باعث عفونت دستگاه عصبی در جنین و بیماران مبتلا به نقص ایمنی می گردد. تمام سلول های موجود در CNS (نورون ها، سلول های گلیال، اپاندیم و اندوتلیوم) نسبت به این عفونت حساس هستند. عفونت داخل رحمی باعث نکرورز دوربطنی و به دنبال آن میکروسفالی و آهکی شدن دور بطنی می شود. CMV در بالغین مبتلا یک آنسفالیت تحت حاد ایجاد می کند که در ناحیه اطراف بطنی شدیدتر است. ضایعات ممکن است هموراژیک بوده و سلول های حاوی انکلوژیون های نمادین ویروسی در آنها مشاهده شوند.

پولیوویروس

پولیوویروس، آنتروویروسی است که اغلب باعث گاستروانتریت تحت بالینی یا خفیف می شود. در تعداد کمی از بیماران، عفونت به صورت ثانویه به دستگاه عصبی تهاجم کرده و باعث آسیب نورون های حرکتی موجود در طناب نخاعی و ساقه مغز می گردد (پولیومیلیت فلجی). به دنبال از دست رفتن نورون های حرکتی، فلج شل به همراه تحلیل رفتن عضلات و ضعیف شدن رفلکس ها در مناطقی از بدن که توسط نورون های آسیب دیده عصب دهی می شده اند، رؤیت می گردد. در جریان بیماری حاد، ممکن است مرگ به دنبال فلج عضلات تنفسی روی دهد. سندرم بعد از پولیو، ضعف پیشرونده همراه با کاهش توده عضلانی و درد است که مدت ها پس از فروکش کردن عفونت (به طور نمادین ۲۵ تا ۳۵ سال بعد از بهبود بیماری اولیه) ایجاد می شود. علت این سندرم ناشناخته است. یکی از فرضیات مطرح شده این است که نورون های حرکتی که از آسیب اولیه نجات یافته اند، پایانه های عصبی جدیدی می سازند تا مرگ نورون های مجاور خود را جبران کنند و این بار اضافی بر روی این نورون ها در طول زمان باعث آسیب آنها و در نتیجه کاهش عملکرد و مرگ آنها می شود.

ویروس هاری

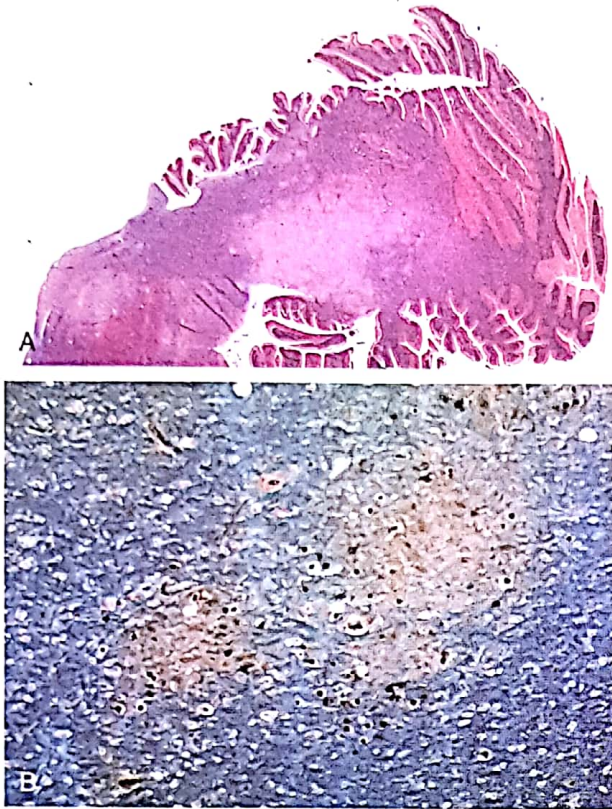
هاری آنسفالیت شدیدی است که به دنبال گازگرفتن حیوان هار به انسان منتقل می شود. پستانداران مختلف مخازن طبیعی ویروس می باشند. تماس با بعضی گونه های خفاش حتی بدون گزش به عنوان عامل خطر ساز ایجاد عفونت محسوب می شود. ویروس از طریق صعود از محل زخم در مسیر اعصاب محیطی

1- Highly active antiretroviral therapy

2- HIV-associated neurocognitive disorder

ریخت شناسی

از نظر میکروسکوپی بارزترین مشخصه انسفالیت ناشی از HIV، واکنش التهابی مزمن همراه با ارتشاح منتشر ندول‌های میکروگلیال می‌باشد که گاه با کانون‌هایی از نکروز بافت و گلیوز واکنشی همراهی دارد (شکل ۱۷-۲۲، D). ندول‌های میکروگلیال همچنین در مجاورت عروق کوچکی یافت می‌شوند که سلول‌های اندوتلیال آنها به طور غیرطبیعی برجسته بوده و ماکروفاژهای کف‌آلود یا حاوی پیگمان در اطراف عروق مشاهده می‌گردند. این تغییرات به ویژه در ماده سفید زیر قشری، دیانسفال و ساقه مغز رخ می‌دهند. یکی از اجزاء مهم ندول‌های میکروگلیال سلول‌های غول‌آسای چند هسته‌ای می‌باشند. در برخی موارد اختلال ماده سفید نیز وجود دارد که با مناطق چندکانونی یا منتشر رنگ‌پریدگی میلین همراه با تورم آکسونی و گلیوز مشخص می‌شود. HIV در سلول‌های تک‌هسته‌ای $CD4^+$ و ماکروفاژهای چند هسته‌ای و میکروگلی‌ها وجود دارد.



شکل ۲۲-۱۸. لکوانسفالوپاتی پیشرونده چندکانونی. (A) مقطع رنگ شده جهت بررسی میلین نشانگر مناطق نامنظم با حدود نامشخص میلین زدایی می‌باشد که در بعضی مناطق به هم پیوسته‌اند. (B) هسته‌های بزرگ الیگودندروسیت‌ها که از جهت آنتی‌ژن‌های ویروسی رنگ شده‌اند، منطقه‌ای از فقدان زودرس میلین را دربر گرفته‌اند.

جایگزین شده، دیده می‌شود. ویروس، آستروسیت‌ها را نیز مبتلا کرده و باعث ایجاد اشکال غول‌پیکر عجیب و غریب با هسته‌های نامنظم، تیره و گاهی متعدد می‌شود که ممکن است با تومور اشتباه شوند.

انسفالیت قارچی

عفونت‌های قارچی که سبب گرانولوم‌ها یا آبسه‌های پارانشیمی می‌شوند اغلب با مننژیت همراهی دارند. شایع‌ترین عفونت‌های قارچی طرح‌های مشخصی دارند:

- کاندیدا آلیکانس معمولاً باعث ایجاد آبسه‌های ریز متعدد با یا بدون گرانولوم می‌گردد.
- موکرمایکوز اصطلاحی است که برای توصیف

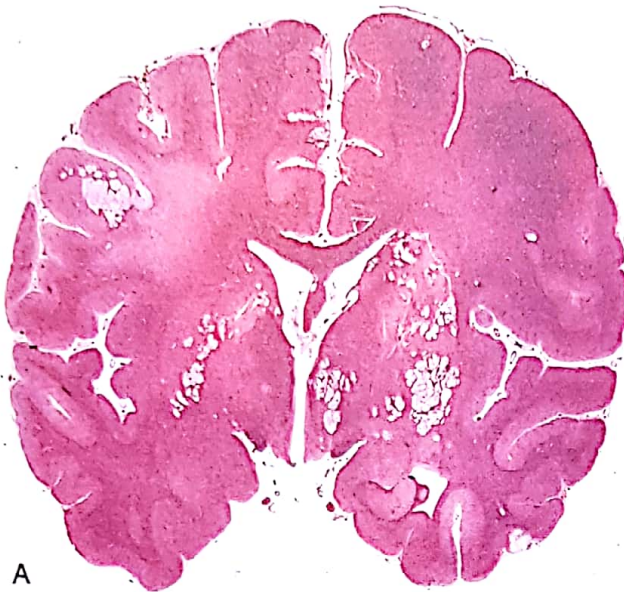
1- Ring enhancement

پولیوما ویروس و لکوانسفالوپاتی چندکانونی پیشرونده

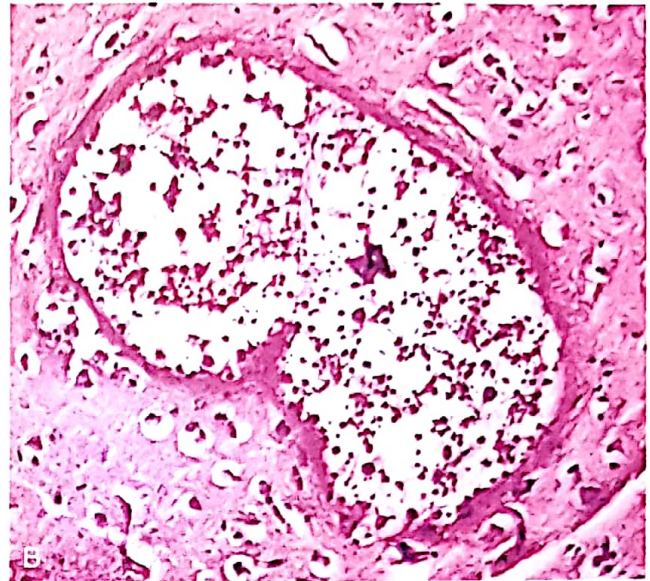
لکوانسفالوپاتی چندکانونی پیشرونده (PML) به وسیله ویروس JC (یک پولیوما ویروس) ایجاد می‌شود که تمایل به درگیری الیگودندروسیت‌ها داشته و در نتیجه، به دنبال آسیب و مرگ این سلول‌ها، میلین زدایی رخ می‌دهد. اکثر افراد شواهد سرولوژیک تماس با ویروس JC در دوران کودکی را دارند و این عقیده وجود دارد که PML ناشی از فعالیت مجدد ویروس است، چرا که این اختلال منحصر به افراد دچار نقص ایمنی می‌باشد. بیماران دچار علائم و نشانه‌های عصبی موضعی و شدیداً پیشرونده شده و تصویربرداری‌ها ضایعات گسترده، اغلب چندکانونی همراه با تشدید حلقوی^(۱) را در ماده سفید نیمکره‌های مغزی یا مخچه نشان می‌دهند.

ریخت شناسی

ضایعات شامل تکه‌های تخریب شده نامنظم و با حدود نامشخص ماده سفید بوده که با پیشرفت بیماری بزرگتر می‌شوند (شکل ۱۸-۲۲). هر ضایعه منطقه‌ای از میلین زدایی بوده که در مرکز آن ماکروفاژهای پر از چربی وجود دارد و تعداد اکسون‌ها کاهش یافته است. در حاشیه ضایعه، هسته‌های بسیار بزرگ الیگودندروسیت‌ها که کروماتین آنها با انکلوژیون‌های ویروسی آمفوفیلیک با نمای شیشه‌ای



A



B

شکل ۱۹-۲۲. عفونت کریپتوکوکی. (A) مقطعی از کل مغز که مناطق متعددی از تخریب بافت همراه با گسترش ارگانیسم به فضای دور عروقی را نشان می‌دهد. (B) در بزرگنمایی بالاتر، دیدن کریپتوکوک‌ها در ضایعه امکان‌پذیر می‌گردد.

خون، مسجل می‌شود.

در نواحی اندمیک و به ویژه در زمینه ضعف ایمنی، هیستوپلاسماکپسولانوم، کوکسیدیوئیدس ایمنی و بلاستوما یس درماتیدیس نیز می‌توانند CNS را مبتلا کنند.

سایر منگوانسفالیت‌ها

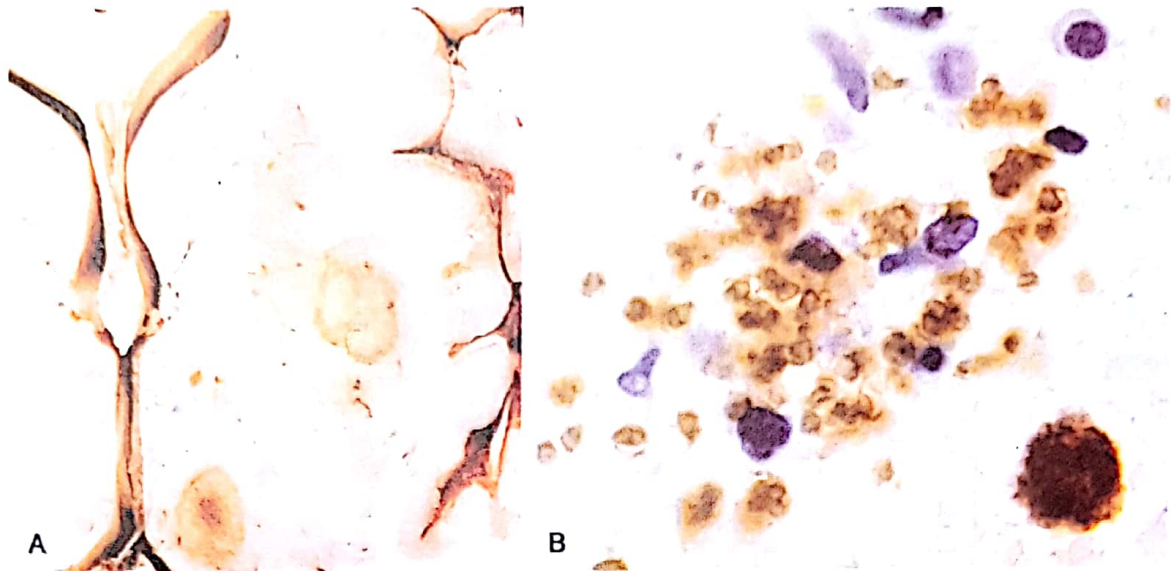
هرچند طیف وسیعی از ارگانیسم‌های دیگر نیز توانایی آلوده کردن دستگاه عصبی و پوشش‌های آن را دارند ولی در اینجا فقط به سه مورد آنها اشاره می‌شود.

توکسوپلاسموز مغزی. عفونت مغزی با پروتوزوای توکسوپلاسماکوندی در بالغین دچار نقص ایمنی یا در نوزادانی که ارگانیسم را از طریق جفت از یک مادر دچار عفونت فعال دریافت کرده‌اند، رخ می‌دهد. در بالغین علائم بالینی به صورت تحت حاد بوده و ۱ تا ۲ هفته به طول می‌انجامد و می‌تواند به صورت علائم موضعی یا منتشر باشد. به دلیل التهاب و شکسته شدن سد خونی-مغزی در محل عفونت، تصاویر CT و MRI اغلب نشان‌دهنده ادم در اطراف ضایعات است (که ضایعات با تشدید حلقوی نامیده می‌شوند). در نوزادانی که دچار عفونت داخل رحمی شده‌اند، تریاد کلاسیک کوریورتنیت، هیدروسفالی و آهکی شدن داخل جمجمه رخ می‌دهد. به شکلی قابل انتظار، چنانچه عفونت در اوایل حاملگی و در طی مراحل بحرانی تکامل مغز روی دهد اختلالات CNS شدیدتر خواهد بود. نکرور ضایعات اطراف بطن باعث آهکی شدن ثانویه، التهاب

عفونت‌های رینوسربال حاصل از چندین قارچ متعلق به رده موکورال‌ها به کار می‌رود. این حالت به طور نمادین به صورت عفونت حفره بینی و سینوس‌ها در دیابتی‌های مبتلا به کتواسیدوز دیده می‌شود. عفونت ممکن است از طریق تهاجم عروقی یا گسترش مستقیم از صفحه غربالی به مغز راه یابد. تمایل موکور برای تهاجم مستقیم به مغز آن را از سایر قارچ‌ها که از مناطق دوردست و از طریق انتشار خونی به مغز می‌رسند، متمایز می‌سازد.

- آسپرژیلوس فومیگاتوس به دلیل تمایل قابل توجه برای تهاجم به دیواره عروق خونی و ایجاد ترومبوز باعث طرح منحصر به فردی از انفارکتوس‌های گسترده عفونی و خونریزی دهنده می‌گردد.

- کریپتوکوکوس نئوفورمانس در افراد دچار ضعف ایمنی می‌تواند هم مننژیت و هم منگوانسفالیت ایجاد کند. این بیماری ممکن است برق‌آسا بوده و در طی مدت ۲ هفته باعث مرگ بیمار شود یا رفتار آرامی داشته باشد که چندین ماه یا سال به طول بینجامد. تعداد سلول‌های موجود در CSF اندک ولی سطح پروتئین آن بالاست. مخمرهای کپسول‌دار موکوئید را می‌توان در CSF به وسیله رنگ آمیزی با مرکب چین مشاهده کرد. گسترش در مغز مسیر عروق در فضاها ویرشو-رابین را دنبال می‌کند. با تکثیر ارگانیسم‌ها این فضاها متسع شده و نمای «کف صابونی» پیدا می‌کنند (شکل ۱۹-۲۲). تشخیص معمولاً با یک تست مثبت برای آنتی‌ژن کریپتوکوکی در CSF یا



شکل ۲۰-۲۲. عفونت توکسوپلاسمایی. (A) آبسه‌ها در پوتامن و تلاموس حضور دارند. (B) تکی‌زوئیت‌های آزاد با رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی نشان داده شده‌اند (داخل کادر). برادی‌زوئیت‌ها که در کیست‌های کاذب قرار دارند نیز با رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی مشخص شده‌اند.

ارگانیزم درون کیستی با پوشش صاف قرار گرفته است. حدود تنه و زوائد دهانی آن اغلب قابل تشخیص است. در صورت مردن ارگانیزم درون کیست، ارتشاح شدید التهابی در مغز اطراف که اغلب حاوی ائوزینوفیل می‌باشد، روی می‌دهد و ممکن است با گلیوز شدید همراه باشد.

آمیایز. مننگوانسفالیت آمیبی با سندرم‌های بالینی متفاوتی ظاهر می‌کند که بستگی به پاتوژن مسبب آن دارد. گونه‌های نگریا^(۱) (مرتبط با شناکردن در آب گرم تازه غیرجاری) باعث انسفالیت نکروزان سریعاً کشنده می‌شود. برعکس، آکانتومویا مننگوانسفالیت گرانولومایی مزمن ایجاد می‌کند.

بیماری‌های پریونی

بیماری‌های پریونی گروهی از اختلالات نادر ولی جالب هستند که شامل اشکال تک‌گیر، فامیلی، ایاتروژنیک و واریان‌های بیماری کروتز فلت - جاکوب^(۲) (CJD) و نیز چندین بیماری حیوانی شامل scrapie در گوسفندها، و انسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی در گاوها (بیماری «جنون گاوی») می‌باشند. برخلاف سایر بیماری‌های عفونی، عامل بیماری‌های پریونی، شکلی غیرطبیعی از یک پروتئین سلولی است. این پروتئین که پروتئین پریون (PrP) نامیده می‌شود ممکن است دچار تغییرات

و گلیوز شده و منجر به انسداد مجرای سیلویوس و هیدروسفالی می‌گردد.

ریخت‌شناسی

هنگامی که عفونت در یک فرد بالغ دچار نقص ایمنی رخ دهد، مغز معمولاً حاوی آبسه‌های متعدد می‌باشد که اغلب قشر مغز (نزدیک محل اتصال ماده سفید و خاکستری) و هسته‌های خاکستری عمقی را مبتلا می‌کنند. ضایعات حاد شامل کانون‌های مرکزی نکروز همراه با پتشی هستند که توسط التهاب حاد و مزمن، ارتشاح ماکروفاژی و تکثیر عروقی احاطه شده‌اند. در محیط کانون‌های نکروزه می‌توان تکی‌زوئیت‌های آزاد و برادی‌زوئیت‌های کیستیک را مشاهده کرد (شکل ۲۰-۲۲).

سیستی‌سرکوز. سیستی‌سرکوز عفونت مرحله‌انتهایی ناشی از کرم نواری تیناسولیم می‌باشد. اگر ارگانیزم‌های لاروی خورده شده مجرای گوارشی (یعنی جای که می‌توانند به کرم نواری بالغ تبدیل شوند) را ترک کنند، درون کیست محصور می‌شوند. این کیست‌ها را می‌توان در سراسر بدن یافت ولی معمولاً در مغز و فضای زیر عنکبوتیه شایع هستند. سیستی‌سرکوز معمولاً به صورت یک ضایعه توده‌ای تظاهر می‌کند و می‌تواند باعث ایجاد تشنج شود. علائم ممکن است به دنبال مرگ ارگانیزم درون کیست (که بعد از درمان روی می‌دهد)، تشدید شود.

1- Naegleria

2- Creutzfeldt-Jakob disease

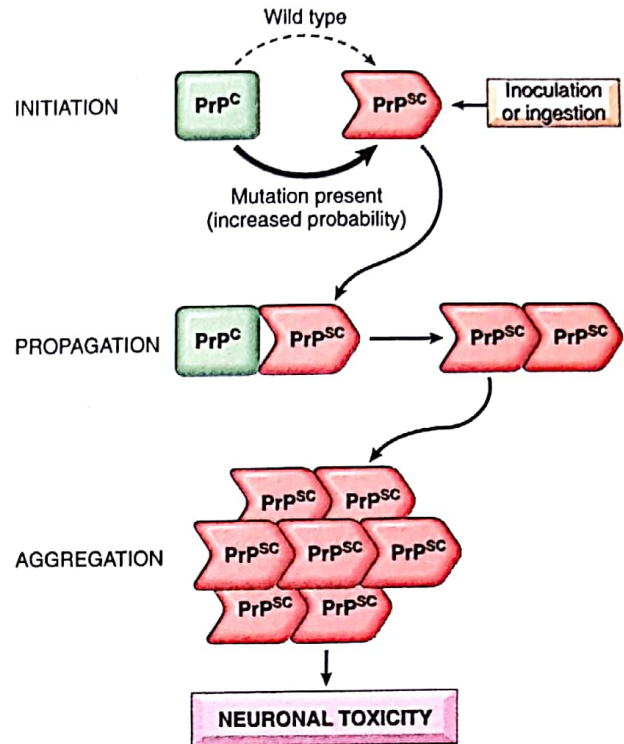
تکثیر بیماری پریونی (sCJD) گردد. در صورت وقوع جهش‌های خاصی در ژن کدکننده PrP^c (PRNP)، تغییرات ساختاری خودبخودی با سرعت بالاتری روی می‌دهند. این امر باعث ایجاد اشکال خانوادگی با شروع زودرس بیماری پریونی (fCJD) می‌گردد. به نظر می‌رسد تجمع PrP^{Sc} در بافت عصبی، علت آسیب سلولی باشد ولی مکانیسم‌های ایجاد تغییرات سیتوپاتیک و در نهایت مرگ نورون‌ها، همچنان ناشناخته است.

بیماری کروتزفالت - جاکوب

CJD یک بیماری همراه با زوال عقل سریعاً پیشرونده است که به طور معمول از آغاز بی‌سر و صدای تغییر در حافظه و رفتار تا مرگ تنها ۷ ماه طول می‌کشد. این بیماری در ۸۵٪ موارد تک‌گیر است و میزان بروز سالیانه آن در سراسر جهان حدود ۱ مورد در هر ۱ میلیون نفر می‌باشد. گرچه معمولاً افراد مبتلا بیش از ۷۰ سال سن دارند ولی اشکال خانوادگی ناشی از جهش‌های PRNP ممکن است در افراد جوانتر رخ دهد. در تأیید ماهیت عفونی PrP^{Sc} موارد کاملاً اثبات شده انتقال ایاتروژنیک آن به دنبال استفاده از الکترودهای آلوده کاشته شده عمقی و ترکیبات آلوده هورمون رشد انسانی وجود دارد.

ریخت‌شناسی

پیشرفت به سمت مرگ در CJD معمولاً آنقدر سریع است که اغلب هیچ‌گونه شواهد ماکروسکوپی آتروفی مغز وجود ندارد یا فقط شواهد مختصری مشاهده می‌شود. در بررسی میکروسکوپی، یافته پاتوگنومونیک، تغییر شکل اسفنجی قشر مغز و ساختمان‌های ماده خاکستری عمقی (هسته‌های دمی، پوتامن) می‌باشد. این امر به صورت فرآیندی چندکانونی است که به طور غیریکنواخت باعث ایجاد واکوئل‌های میکروسکوپی، کوچک و ظاهراً خالی با اندازه‌های مختلف در نوروپیل و گاهی اوقات در پری‌کاریون نورون می‌گردد (شکل ۲۲-۲۲A). در موارد پیشرفته، از دست‌رفتن شدید نورون‌ها، گلیوز واکنشی و گاهی گسترش مناطق واکوئوله و ایجاد فضاهای شبه کیستی (status spongiosus) دیده می‌شود. هیچ ارتشاح التهابی وجود ندارد. رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی حضور PrP^{Sc} مقاوم به پروتئیناز K در بافت‌ها را نشان می‌دهد. انجام وسترن بلات^(۱) روی عصاره بافتی، بعد از هضم نسبی با پروتئاز، امکان یافتن PrP^{Sc} تشخیصی را فراهم می‌نماید.



شکل ۲۱-۲۲. پاتوژن بیماری پریونی. مارپیچ‌های α در PrP^C می‌توانند به صورت خودبه‌خودی به ساختارهای صفحات β در PrP^{Sc} تبدیل شوند. این واقعه در بیماری خانوادگی که با جهش‌های رده زایا در PrP همراه است، به میزان بسیار بیشتری رخ می‌دهد. همچنین PrP^{Sc} ممکن است از منابع خارجی نظیر غذا، وسایل پزشکی و داروهای آلوده منشأ بگیرد. در صورت وجود PrP^{Sc} ، مولکول‌های PrP^C بیشتری از طریق برهمکنش‌های فیزیکی به PrP^{Sc} تبدیل می‌شوند و نهایتاً منجر به تشکیل تجمعات بیماری‌زای PrP^{Sc} می‌گردند.

ساختاری در شکل طبیعی خود (PrP^C) شده و به شکلی غیرطبیعی به نام PrP^{Sc} تبدیل شود (sc از scrapie گرفته شده است). PrP طبیعی غنی از مارپیچ‌های آلفا است در حالی که PrP^{Sc} حاوی مقادیر زیادی صفحات بتا می‌باشد که آن را نسبت به پروتئولیز مقاوم می‌سازد (بنابراین یک نام جایگزین برای شکل بیماری‌زای آن PrP^{res} می‌باشد یعنی مقاوم به پروتئاز). نکته مهمتر این که وقتی PrP^{Sc} به طور فیزیکی با مولکول‌های PrP برهمکنش دارد سبب تغییر ساختار آنها به صورت PrP^{Sc} می‌شود (شکل ۲۱-۲۲) و این ویژگی «ماهیت عفونی» PrP^{Sc} را توجیه می‌کند. با گذشت زمان این فرآیند خود تشدیدشونده باعث تجمع مقادیر زیادی از مولکول‌های PrP^{Sc} بیماری‌زا در مغز می‌شود. تغییرات ساختمانی در PrP^C می‌تواند به صورت خودبخود (ولی با سرعت بسیار پایین) روی داده و باعث موارد

1- Western blot

بیماری‌های اولیه میلین

در CNS، آکسون‌ها کاملاً به وسیله میلین پوشیده شده‌اند که کار یک عایق الکتریکی را انجام داده و امکان انتشار سریع تکانه‌ها را فراهم می‌نماید. میلین از لایه‌های متعدد غشاء پلاسمایی بسیار نزدیک بهم و شدیداً اختصاصی تشکیل شده که توسط الیگودندروسیت‌ها تولید می‌شوند. گرچه آکسون‌های میلین‌دار در تمام مناطق مغز وجود دارند، اما در اصل جزء غالب ماده سفید بوده و به همین دلیل اغلب بیماری‌های میلین اختلالات ماده سفید می‌باشند.

میلین اعصاب محیطی مشابه میلین CNS است ولی چند تفاوت مهم دارد: ۱) میلین محیطی به وسیله سلول‌های شوان ساخته می‌شود و نه الیگودندروسیت‌ها، ۲) هر سلول شوان در یک عصب محیطی فقط برای یک منطقه بین گرهی میلین می‌سازد ولی در CNS تعداد زیادی از مناطق بین گرهی حاصل زواید منشعب شده از یک الیگودندروسیت منفرد هستند و ۳) پروتئین‌ها و لیپیدهای اختصاصی آنها نیز با هم متفاوت است. در نتیجه، بیشتر بیماری‌های میلین CNS باعث درگیری قابل توجه اعصاب محیطی نمی‌شوند و برعکس.

در مجموع، بیماری‌های درگیرکننده میلین به دو گروه کلی تقسیم می‌شوند:

- بیماری‌های میلین‌زدای CNS که بیماری‌هایی اکتسابی بوده و با آسیب انتخابی به میلین ساخته شده طبیعی مشخص می‌شوند. شایع‌ترین بیماری‌های این گروه ناشی از آزار با واسطه ایمنی می‌باشند، از قبیل اسکروز متعدد (MS) و اختلالات مرتبط با آن. فرآیندهای دیگر مسبب این نوع بیماری عبارتند از عفونت ویروسی الیگودندروسیت‌ها همانند آنچه در لکوانسفالوپاتی چند کانونی پیشرونده دیده می‌شود (مطالب قبلی را ببینید) و آسیب ناشی از داروها و سایر عوامل سمی.
- برعکس در بیماری‌های دیس‌میلینیزه، میلین به صورت طبیعی ساخته نشده یا کینتیک بازچرخش غیر طبیعی دارد. همان‌طور که انتظار می‌رود، بیماری‌های دیس‌میلینیزه با جهش‌هایی همراهند که عملکرد پروتئین‌های مورد نیاز برای تشکیل غلاف‌های میلین طبیعی را مختل می‌کنند. نام کلی دیگر این بیماری‌ها لکودیستروپی است.

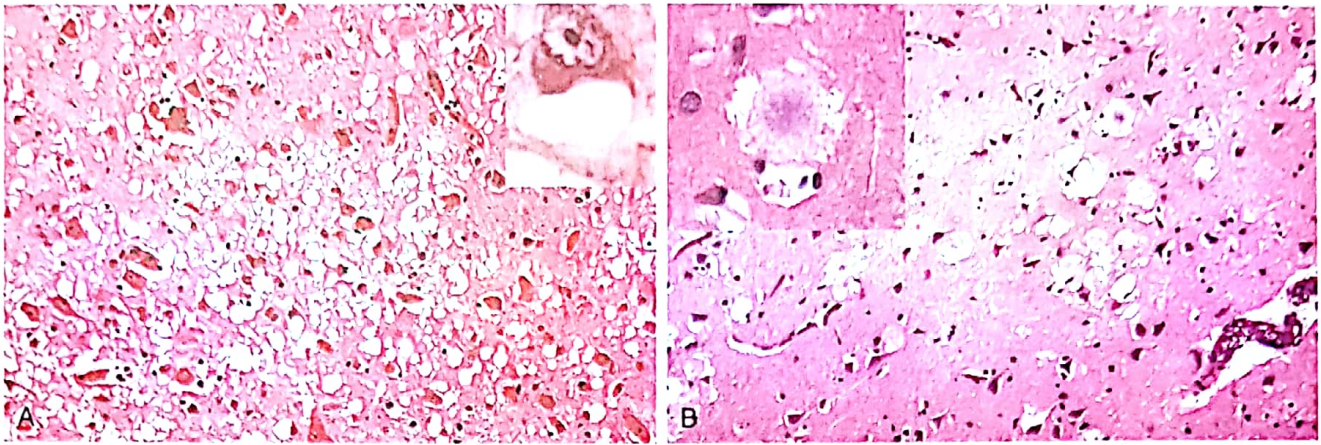
بیماری واریانت کروتزفالت - جاکوب

از سال ۱۹۹۵، مواردی از یک بیماری شبه CJD در انگلستان گزارش شد. یافته‌های نوروپاتولوژیک و ویژگی‌های مولکولی این موارد جدید شبیه CJD بود و ارتباط نزدیکی را بین این دو بیماری مطرح می‌کرد ولی این بیماری جدید از جنبه‌های زیر با CJD نمادین متفاوت بود: بیماری بالغین جوان را مبتلا می‌کرد، اختلالات رفتاری در مراحل اولیه بیماری غالب بودند و سندرم عصبی، آهسته‌تر از مبتلایان به سایر اشکال CJD پیشرفت می‌کرد. شواهد مختلف نشان‌دهنده این بودند که این بیماری جدید (که بیماری واریانت کروتزفالت جاکوب (vCJD) نام گرفت) به دلیل مواجهه با بیماری پریونی گاوها یعنی انسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی ایجاد می‌شد. امروزه انتقال بیماری از طریق انتقال خون نیز به اثبات رسیده است. vCJD نمای آسیب‌شناسی مشابه با سایر اشکال CJD داشته و دارای تغییرات اسفنجی شکل و فاقد التهاب می‌باشد. با این حال در vCJD پلاک‌های آمیلوئید فراوان قشری وجود دارد که با تغییرات اسفنجی شکل احاطه شده‌اند (شکل B، ۲۲-۲۲).

خلاصه

عفونت‌های دستگاه عصبی

- پاتوژن‌ها از ویروس‌ها تا انگل‌ها می‌توانند مغز را مبتلا نمایند. به علاوه بیماری پریونی شکلی از بیماری‌های مسری ناشی از پروتئین‌ها می‌باشد که منحصراً دستگاه عصبی را مبتلا می‌کند.
- پاتوژن‌های مختلف از روش‌های مختلفی جهت رسیدن به مغز استفاده می‌کنند و نیز اشکال متفاوتی از بیماری را ایجاد می‌نمایند.
- عفونت‌های باکتریایی می‌تواند باعث مننژیت، آبسه‌های مغزی یا مننکوآنسفالیت مزمن گردند.
- عفونت‌های ویروسی می‌توانند باعث مننژیت یا مننکوآنسفالیت شوند.
- HIV هم به صورت مستقیم ایجاد مننکوآنسفالیت می‌نماید و هم به طور غیرمستقیم باعث افزایش خطر سایر عفونت‌های فرصت طلب (توکسوپلاسموز، CMV) یا لنفوم CNS می‌گردد.
- بیماری‌های پریونی به وسیله شکل تغییر یافته یک پروتئین سلولی طبیعی منتقل می‌شوند. آنها می‌توانند تک‌گیر، مسری یا ارثی باشند.



شکل ۲۲-۲۲. بیماری پریونی. (A) ویژگی‌های بافت‌شناسی بیماری کروتزفلد - جاکوب (CJD) که شامل تغییرات اسفنجی شکل در قشر مغز می‌باشد. تصویر داخل کادر نورونی حاوی واکوئول را با بزرگنمایی بیشتر نشان می‌دهد. (B) واریانت CJD (vCJD) با حضور پلاک‌های آمیلوئید (تصویر داخل کادر را ببینید) درون منطقه‌ای از تغییرات اسفنجی شکل بزرگتر مشخص می‌شود.

اسکلروز متعدد^(۱)

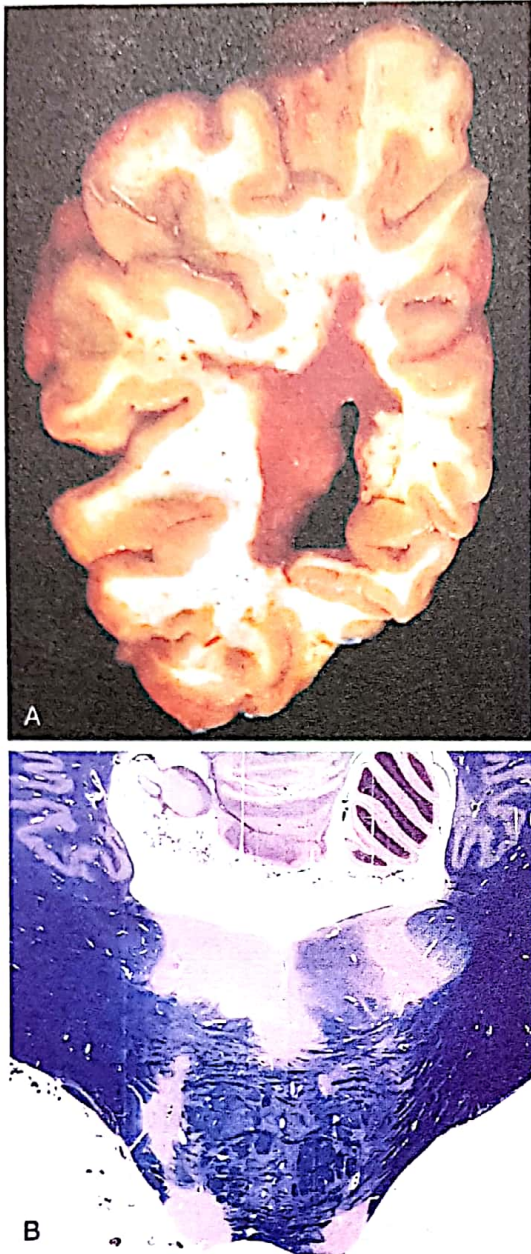
MS را به انواع HLA-DR نسبت می‌دهند که در بین آنها آل DR2 بیش از همه خطر ایجاد MS را افزایش می‌دهد. با مطالعه ارتباطات کل ژنوم بسیاری از پلی‌مورفیسم‌های دیگر نیز به این بیماری مرتبط شده‌اند. دو مورد از آنها که اخیراً توجه زیادی به آنها مبذول می‌شود عبارتند از پلی‌مورفیسم در ژن‌های کدکننده گیرنده‌های سیتوکاین‌های IL-2 و IL-7 که فعالیت و تنظیم پاسخ‌های ایمنی با واسطه سلول T را کنترل می‌کنند.

به دلیل غلبه سلول‌های التهابی مزمن درون و اطراف پلاک‌های MS، و نیز وجود شواهد ژنتیکی، به نظر می‌رسد تخریب میلین با واسطه ایمنی نقش محوری در MS دارد. شواهد به دست آمده از مطالعات انسانی و نیز از انسفالومیلیت آلرژیک تجربی (یک مدل حیوانی MS که در آن میلین‌زدایی و التهاب بعد از ایمنی‌زایی با میلین، پروتئین‌های میلین یا پپتیدهای خاصی از پروتئین میلین ایجاد می‌شود) دخالت طیفی از سلول‌های ایمنی را در ایجاد ضایعات MS مطرح می‌کند. برای سلول‌های $CD4^+$ T نقش محوری پیشنهاد شده است و به نظر می‌رسد افزایش سلول‌های $CD4^+$ TH1 و TH17 عامل اساسی در آسیب میلین می‌باشد. به علاوه شواهدی در دست است که نشان می‌دهد سلول‌های $CD8^+$ T و سلول‌های B نیز عوامل مهمی هستند. هر چند MS با برتری میلین‌زدایی بر تخریب آکسونی مشخص می‌گردد ولی درجاتی از آسیب آکسونی نیز روی می‌دهد. اثرات سمی لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها و

MS یک بیماری میلین‌زدای خودایمن است که با دوره‌های مجزای نقایص عصبی در زمان‌های مختلف و ناشی از ضایعات ماده سفید در نواحی مختلف، مشخص می‌شود. این بیماری شایع‌ترین بیماری میلین‌زدا بوده و شیوع آن تقریباً ۱ مورد در هر ۱۰۰۰ نفر در بیشتر مناطق ایالات متحده و اروپا می‌باشد. این بیماری در هر سنی بروز می‌کند ولی شروع در دوران کودکی یا بعد از ۵۰ سالگی نسبتاً نادر است. زنان دو برابر مردان مبتلا می‌شوند. در بیشتر مبتلایان به MS بیماری با دوره‌های عود و بهبود نقایص عصبی مشخص می‌شود. با گذشت زمان، فرکانس عودها کاهش می‌یابد ولی تعدادی از بیماران دچار زوال ثابت و مداوم عصبی می‌گردند.

پاتوژنز

این عقیده وجود دارد که MS همانند سایر بیماری‌های خودایمنی ناشی از مجموعه‌ای از عوامل محیطی و ژنتیکی بوده که منجر به از دست رفتن تحمل نسبت به پروتئین‌های خودی (در این مورد، آنتی‌ژن‌های میلین) می‌گردد. معمولاً یک عامل عفونی به عنوان عامل آغازگر مطرح می‌شود که البته همچنان ناشناخته است. شواهد متعددی نقش قابل توجه عوامل ژنتیکی را در ایجاد MS نشان می‌دهند. در صورت وجود بیماری در بستگان درجه اول، خطر ایجاد MS، ۱۵ برابر می‌شود. میزان بروز همزمان در دوقلوهای تک‌تخمی تقریباً ۲۵٪ است ولی این میزان در دوقلوهای دوتخمی پایین‌تر می‌باشد. بخش مهمی از خطر ژنتیکی



شکل ۲۲-۲۳. اسکلروز متعدد (MS). (A) مقطعی از مغز تازه که پلاکی را در اطراف شاخ پس سری بطن جانبی نشان می دهد. (B) منطقه رنگ نشده دچار میلین زدایی (پلاک های MS) در اطراف بطن چهارم (رنگ آمیزی پریودیک اسید - شیف - Luxol fast blue جهت رنگ آمیزی میلین به کار می رود).

رفت و برگشت بیماری بسیار شایعتر از آن چیزی است که قبلاً تصور می شد. تغییرات عملکرد شناختی نیز ممکن است وجود داشته باشد ولی اغلب بسیار خفیف تر از سایر علائم می باشد. در هر بیمار، پیش بینی زمان وقوع عود بعدی دشوار است. درمان های اخیر که هدفشان کنترل پاسخ های ایمنی است بیشتر باعث کاهش میزان و شدت عودها می شوند تا بهبود عملکرد از دست رفته فرد.

مولکول های ترشح شده از آنها در آغاز فرآیند آسیب آکسونی دخیلند و گاهی می توانند منجر به مرگ نورون شوند.

ریخت شناسی

MS اساساً یک بیماری ماده سفید است که در آن مناطق مبتلا دچار ضایعات متعدد، با حدود مشخص، کمی فرورفته با نمای شیشه ای خاکستری - خرمایی رنگ و با شکل نامنظم به نام پلاک می شوند (شکل A, ۲۲-۲۳). این ضایعات معمولاً در مجاورت بطن ها یافت می شوند. آنها همچنین معمولاً در اعصاب و کیاسمای بینایی، ساقه مغز، راه های عصبی صعودی و نزولی، مخچه و طناب نخاعی نیز مشاهده می گردند. این ضایعات در زیر میکروسکوپ حدود مشخصی دارند (شکل B, ۲۲-۲۳). در یک پلاک فعال شواهد تخریب مداوم میلین به همراه ماکروفاژهای فراوان حاوی بقایای میلین یافت می شود. لنفوسیت ها و ماکروفاژها نیز وجود دارند و اغلب در اطراف عروق دیده می شوند. ضایعات فعال کوچک اغلب در اطراف سیاهرگ های کوچک قرار گرفته اند. آکسون ها نسبتاً مصون می مانند البته ممکن است تعداد آنها کاهش یافته باشد. پلاک های فعال به چهار گروه طبقه بندی می شوند و در یک بیمار خاص معمولاً فقط یک نوع از آنها دیده می شود. طرح های میکروسکوپی شناسایی شده عبارتند از: نوع I که حاوی ارتشاح ماکروفاژی با حدود مشخص است. نوع II که مشابه نوع I بوده ولی رسوب کمپلمان را نیز نشان می دهد (مطرح کننده یک جزء با واسطه آنتی بادی). نوع III که حدود آن کمتر مشخص است و آپوپتوز الیگودندروسیت ها در آن مشاهده می شود و نوع IV که در آن الیگودندروسیت ها بدون آپوپتوز از دست می روند. وقتی پلاک خاموش می شود (پلاک های غیر فعال)، التهاب اغلب محو شده و هیچ میلینی باقی نمی ماند یا فقط مقدار کمی از میلین باقی می ماند. به جای آن تکثیر آستروسیت ها و گلیوز غالب می شود.

ویژگی های بالینی

سیر MS متغیر است ولی معمولاً دوره های متعددی از عود و به دنبال آنها دوره هایی از بهبودی وجود دارد. به طور نمادین بهبودی کامل نمی باشد. در نتیجه با گذشت زمان تجمع تدریجی و اغلب پله ای نقایص عصبی روی می دهد. مطالعات تصویربرداری نشان می دهند که ضایعات مغزی اغلب بیش از آن چیزی است که با توجه به معاینه بالینی انتظار می رود و دوره های

اختلالات شدید الکترولیتی یا اسمولاریته نیز دیده می‌شود. مشخص‌ترین ضایعه در پل مغزی ایجاد می‌شود ولی ضایعات مشابهی نیز در سایر نقاط مغز یافت می‌شوند. از آنجایی که الیاف موجود در پل مغزی که سیگنال‌ها را به اعصاب حرکتی موجود در طناب نخاعی می‌برند نیز مبتلا می‌شوند، بیماران اغلب به سرعت دچار فلج چهار اندام می‌گردند. همان‌طور که قبلاً بحث شد، لکواسفالوپاتی چندکانونی پیش‌رونده (PML) یک بیماری میلین‌زداست که به دنبال فعالیت مجدد ویروس JC در افراد مبتلا به نقص ایمنی ایجاد می‌شود.

لکودیستروپی‌ها

لکودیستروپی‌های بیماری‌های دیس‌میلینیزه‌کننده ارثی هستند که علائم بالینی آنها به دلیل تولید میلین غیر طبیعی یا بازچرخش غیر طبیعی آن ایجاد می‌شود. تعدادی از این بیماری‌ها ناشی از درگیری آنزیم‌های لیزوزومی هستند، در حالی که سایرین آنزیم‌های پراکسی‌زومی را مبتلا می‌کنند، تعداد کمی هم به دلیل جهش در پروتئین‌های میلین می‌باشند. اکثر آنها اتوزومی مغلوب بوده ولی مواردی از بیماری‌های وابسته به X نیز دیده شده است (جدول ۱-۲۲).

ریخت‌شناسی

بیشترین تغییر آسیب‌شناسی در لکودیستروپی‌ها در ماده سفید یافت می‌شود که به صورت منتشر، رنگ غیر طبیعی (خاکستری و شفاف) و حجم غیر طبیعی (کاهش یافته) دارد. بعضی از آنها در ابتدا درگیری تکه‌ای ایجاد می‌کنند، در حالی که سایرین در آغاز تمایل به درگیری لوب پس‌سری دارند. در انتهای بیماری، تقریباً تمام ماده سفید مبتلا می‌شود. با از دست‌رفتن ماده سفید، مغز آتروفیک شده، بطن‌ها بزرگ می‌شوند و تغییرات ثانویه در ماده خاکستری روی می‌دهد. از دست‌دادن میلین اغلب منجر به تجمع ماکروفاژهای مملو از لیپید می‌شود. در بعضی از این بیماری‌ها انکلوژیون‌های اختصاصی به دلیل تجمع لیپیدهای خاص مشاهده می‌گردد.

ویژگی‌های بالینی

هر یک از لکودیستروپی‌ها تظاهرات بالینی خاص خود را دارند و بیشتر آنها را می‌توان با روش‌های ژنتیکی یا بیوشیمیایی

در CSF مبتلایان به MS افزایش خفیف سطح پروتئین همراه با افزایش نسبت گاماگلوبولین وجود دارد. در یک سوم بیماران پلئوسیتوز متوسطی روی می‌دهد. با بررسی بیشتر ایمونوگلوبولین‌ها، معمولاً باندهای الیگوکلونال شناسایی می‌شوند. این آنتی‌بادی‌ها بر ضد اهداف آنتی‌ژنی متعددی هدف‌گیری شده‌اند و به عنوان نشانگر فعالیت بیماری قابل استفاده‌اند. گرچه سلول‌های B به وضوح در پاتوژنز MS دخالت دارند ولی نقش این آنتی‌بادی‌های مشخص در فرآیند بیماری ناشناخته است.

سایر بیماری‌های میلین‌زدای اکتسابی

میلین‌زدایی با واسطه ایمنی بعد از تعدادی از بیماری‌های عفونی سیستمیک از جمله بیماری‌های ویروسی نسبتاً خفیف دیده می‌شود. به نظر نمی‌رسد این امر به دلیل انتشار مستقیم عوامل عفونی به دستگاه عصبی باشد. عقیده بر این است که پاسخ ایمنی به آنتی‌ژن‌های مربوط به پاتوژن با آنتی‌ژن‌های میلین واکنش متقاطع نشان داده و منجر به آسیب میلین می‌شوند.

دو طرح کلی که بعد از عفونت باعث واکنش خودایمنی بر ضد میلین می‌گردد، وجود دارد. برخلاف MS، اینها اختلالات تک‌فازی با شروع نسبتاً ناگهانی هستند. در انسفالومیلیت منتشر حاد علائم در طی یک یا دو هفته بعد از یک عفونت به صورت غیرموضعی (سردرد، لتارژی و کما) ایجاد می‌شوند که این برخلاف علائم موضعی در MS است. علائم به سرعت پیشرفت کرده و در ۲۰٪ موارد باعث مرگ می‌شود. در سایر بیماران، بهبودی، کامل است. انسفالومیلیت نکروزان خونریزی‌دهنده حاد اختلالی مرتبط ولی وخیم‌تر است که اغلب بالغین جوان و کودکان را مبتلا می‌کند.

نورومیلیت اپتیک^(۱) (NMO) یک بیماری میلین‌زدای التهابی است که در اعصاب اپتیک و طناب نخاعی رخ می‌دهد. در گذشته تصور می‌شد این بیماری شکلی از MS با درگیری نواحی آناتومیک خاص است ولی امروزه مشخص شده است که یک اختلال خودایمنی با واسطه آنتی‌بادی می‌باشد. آنتی‌بادی‌های ضد کانال آبی آکوپورین - ۴ هم تشخیصی و هم بیماری‌زا هستند.

میلینولیز مرکزی پل مغزی یک فرآیند غیر ایمنی است که با از دست‌رفتن میلین در مرکز پل مغزی مشخص می‌شود. این امر اغلب بعد از اصلاح سریع هیپوناترمی رخ می‌دهد. مکانیسم آسیب سلول‌های الیگودندروگلیال نامشخص است ولی ممکن است به ادم ناشی از تغییرات ناگهانی در فشار اسمزی مربوط باشد. این اختلال در شرایط بالینی متفاوتی مثل الکلیسم و

1- Neuromyelitis optica

جدول ۱-۲۲. لکودیسترونی های منتخب

اختلال متابولیک	شکل وراثت	ناهنجاری
لکودیسترونی متاکروماتیک	AR	کمبود آریل سولفاتاز A
بیماری کراب	AR	کمبود گالاکتوسربروزید بتا - گالاکتوزیداز
آدنولکودیسترونی	AR, X	نقایص پراکسی زومی، افزایش اسیدهای چرب با زنجیره بسیار طولیل
بیماری کاناوان	AR	کمبود آسپارتوآسیلاز
بیماری Pelizaeus-Merzbacher	X	جهش در پروتئین پروتئولپید
بیماری ماده سفید محوشده	AR	عامل آغازگر ترجمه، ارتباط آن با میلین ناشناخته است.
بیماری الکساندر	AR	جهش در پروتئین اسیدی فیبریلاری گلیال

AR: اتوزوم مغلوب؛ X: وابسته به X

اختلالات توکسیک و متابولیک اکتسابی

بیماری های توکسیک و متابولیک اکتسابی از جمله علل نسبتاً شایع بیماری های عصبی می باشند. به دلیل بالا بودن نیازهای متابولیک مغز، این عضو به بیماری های تغذیه ای و تغییر وضعیت متابولیک بسیار حساس است. جالب اینجاست که ما انتظار داریم تغییرات متابولیک، تمام مغز را به صورت یکسان مبتلا نمایند، ولی آنها تظاهرات بالینی منحصر به فردی دارند زیرا مناطق مختلف تشریحی نیازهای متابولیک متفاوتی دارند. در بخش بعدی، فقط تعدادی از انواع شایع تر آسیب به ویژه آنهایی که طرح آسیب مجزایی دارند بحث می شوند.

بیماری های تغذیه ای

کمبود تیامین.. علاوه بر اثرات سیستمیک کمبود تیامین (بری بری)، ممکن است فرد به صورت ناگهانی دچار گیجی، ناهنجاری حرکات چشم و آتاکسی گردد که به این سندرم، آنسفالوپاتی ورنیکه می گویند. درمان با تیامین می تواند نقایص را بهبود ببخشد. اگر بیمار در مراحل حاد بیماری درمان نشود دچار یک اختلال حافظه شدید و برگشتناپذیر می گردد (سندرم کورساکف). به دلیل ارتباط نزدیک این دو سندرم، اغلب واژه سندرم ورنیکه - کورساکف^(۱) به کار می رود. این سندرم مخصوصاً در الکلیسم مزمن شایع است ولی در بیماران مبتلا به کمبود تیامین ناشی از اختلالات معده مثل کارسینوم، گاستریت مزمن یا استفراغ مداوم نیز دیده می شود.

تشخیص داد. لکودیسترونی ها علی رغم تفاوت در سازوکار زمینه ای، به دلیل هدف مشترک که همان میلین می باشد، ویژگی های بالینی مشترکی دارند. کودکان مبتلا در زمان تولد طبیعی هستند ولی در طی شیرخوارگی و کودکی شروع به از دست دادن توانایی های تکاملی کسب شده می نمایند. درگیری منتشر ماده سفید منجر به تحلیل رفتن مهارت های حرکتی، اسپاستیسیت، هیپوتونی یا آتاکسی می گردد. در کل هر چه بیماری در سن پایین تری آغاز گردد، نقایص ایجاد شده و سیر بالینی آن شدیدتر می باشد.

خلاصه

بیماری های اولیه میلین

- به دلیل نقش حیاتی میلین در انتقال عصبی، بیماری های میلین باعث نقایص عصبی شدید و گسترده می شوند.
- بیماری های میلین را می توان به بیماری های میلین زدا [که در آنها میلین طبیعی به دلایل مختلفی (اغلب فرآیندهای التهابی) تجزیه می شود] و بیماری های دیس میلینیزه کننده (اختلالات متابولیکی شامل لکودیسترونی ها که در آنها ساختار میلین یا بازچرخش آن غیر طبیعی است) تقسیم کرد.
- اسکروز متعدد یک بیماری میلین زدای خودایمنی و شایع ترین اختلال میلین است. این بیماری اغلب بالغین جوان را مبتلا می کند و دوره های عود و بهبودی دارد که در نهایت باعث تجمع پیشرونده نقایص عصبی می گردد.
- سایر اشکال ناشایع تر میلین زدایی با واسطه ایمنی اغلب به دنبال عفونت ها روی داده و بیماری های حادتری هستند.

1- Wernicke-Korsakoff syndrome

انسفالوپاتی ورنیکه با کانون‌های خونریزی و نکروز مخصوصاً در اجسام پستانی مشخص می‌شود ولی ممکن است این تغییرات در مجاورت بطن‌ها مخصوصاً بطن‌های سوم و چهارم نیز دیده شوند. با وجود نکروز، بسیاری از نورون‌های موجود در این ساختمان‌ها حفظ می‌شوند. ضایعات اولیه دارای مویرگ‌های متسع با سلول‌های اندوتلیال برجسته هستند، و در خونریزی می‌شوند. به دنبال بهبود ضایعات، یک فضای کیستی به همراه ماکروفاژهای مملو از هموسیدرین ایجاد می‌شود. به نظر می‌رسد ضایعات موجود در هستهٔ میانی - خلفی تالاموس بیشتر با اختلالات حافظه در سندرم کورساکف ارتباط داشته باشند.

کمبود ویتامین B₁₂. کمبود ویتامین B₁₂ علاوه بر آنمی کشنده ممکن است باعث نقایص عصبی به همراه تغییرات طناب نخاعی شود که در مجموع دژنراسانس ترکیبی تحت حاد طناب نخاعی^(۱) نامیده می‌شود. همان طور که از نام آن برمی‌آید، هم رشته‌های صعودی و هم رشته‌های نزولی طناب نخاعی درگیر می‌شوند. علایم در طول چند هفته ایجاد می‌شوند، علایم اولیه شامل آتاکسی خفیف و گزگز و سوزن سوزن شدن مختصر اندام‌های تحتانی می‌باشد ولی می‌تواند پیشرفت کرده و باعث ضعف اسپاستیک اندام‌های تحتانی گردد. گاه پاراپلژی کامل نیز ممکن است رخ دهد. با جایگزینی سریع ویتامین علایم بیمار بهبود می‌یابد. ولی در صورتی که پاراپلژی کامل روی داده باشد، احتمال بهبودی ضعیف است.

اختلالات متابولیک

بیماران مبتلا به بعضی اختلالات سیستمیک ممکن است شواهد اختلال عملکرد CNS را نشان دهند. در اینجا فقط مواردی که با تغییر سطح گلوکز و اختلال عملکرد کبدی مرتبط هستند، مورد بحث قرار می‌گیرند.

هیپوگلیسمی. از آنجا که مغز به گلوکز به عنوان سوسترای تولید انرژی نیازمند است، اثرات سلولی کاهش گلوکز مشابه علایم هیپوکسی منتشر می‌باشد. نورون‌های منطقهٔ هیپوکامپ به ویژه نسبت به آسیب هیپوگلیسمیک حساس هستند، در حالی که سلول‌های پورکنز مخچه در جریان هیپوگلیسمی نسبتاً مصون می‌مانند. همانند آنوکسی اگر سطح و مدت زمان هیپوگلیسمی به اندازهٔ کافی شدید باشد، آسیب گسترده‌ای در

بسیاری از مناطق مغز روی می‌دهد.

هیپرگلیسمی. هیپرگلیسمی بیش از همه در جریان دیابت شیرین کنترل نشده دیده می‌شود و می‌تواند با کتواسیدوز یا کمای هیپراسمولار تظاهر کند. بیمار به دلیل دهیدراتاسیون داخل سلولی ناشی از وضعیت هیپراسمولار دچار گیجی، استوپور و در نهایت کما می‌شود. هیپرگلیسمی را باید به تدریج اصلاح کرد زیرا در صورت اصلاح سریع، ادم مغزی شدیدی روی می‌دهد.

انسفالوپاتی کبدی. کاهش عملکرد کبدی ممکن است منجر به کاهش سطح هوشیاری و در نهایت کما شود. در مراحل اولیه، بیمار دچار لرزش «پرشی»^(۲) (آستریکسی) است. این وضعیت هنگامی مشاهده می‌شود که بیمار بازوها را باز کند به طوری که کف دستها به سمت پزشک باشد. افزایش سطح آمونیاک (که در حالت طبیعی کبد آن را از طریق چرخه اوره پاکسازی می‌کند)، به همراه التهاب و هیپوناترمی سبب تغییر عملکرد مغز می‌شود. البته سطح آمونیاک در بیماران علامت‌دار بسیار متفاوت است، زیرا تنها یکی از عوامل دخیل در این وضعیت می‌باشد. در داخل CNS، متابولیسم آمونیاک تنها در آستروسیت‌ها و توسط عمل گلوتامین سنتتاز انجام می‌گیرد و در جریان هیپرامونمی آستروسیت‌های موجود در قشر مغز و گانگلیون‌های قاعده‌ای، هسته‌های متورم و رنگ‌پریده‌ای پیدا می‌کنند (که سلول‌های آلزایمر نوع II نامیده می‌شوند).

اختلالات توکسیک

فهرست سمومی که مغز را تحت تأثیر قرار می‌دهند بسیار طولانی است. دسته‌های اصلی مواد نوروتوکسیک عبارتند از فلزات، شامل سرب (اغلب باعث انسفالوپاتی منتشر می‌شود)، آرسنیک و جیوه، مواد شیمیایی صنعتی شامل ارگانوفسفاتها (موجود در جونده‌کش‌ها) و متانول (به دلیل آسیب شبکیه باعث کوری می‌شود) و آلوده کننده‌های محیطی مثل منواکسیدکربن (مجموعهٔ هیپوکسی و آسیب انتخابی به گلوبوس پالیدوس).

اتانول باعث آثار مختلف در مغز می‌شود. اثرات مسمومیت حاد با اتانول برگشت‌پذیرند. ولی مصرف بیش از حد آن می‌تواند باعث اختلالات متابولیک شدید از قبیل تورم مغز و مرگ گردد. مواجهه مزمن با الکل باعث اختلال عملکرد مخچه در ۱٪ موارد می‌شود که همراه با آتاکسی تنه‌ای، راه‌رفتن بی‌ثبات و نیستگموس می‌باشد و به دلیل آتروفی قسمت قدامی ورمیس مخچه روی می‌دهد.

1- subacute combined degeneration of the spinal cord

2- "flapping" tremor

جدول ۲-۲۲. اتکلوژیون‌های پروتئینی در بیماری‌های دژنراتیو

بیماری	پروتئین	محل
بیماری آلزایمر	$A\beta$	خارج سلولی
	Tau	نورون‌ها
دژنراسیون لوبار پیشانی - گیجگاهی	Tau	نورون‌ها
فلج پیش‌رونده فوق‌هسته‌ای	Tau	نورون‌ها و گلیا
دژنراسیون قشری - قاعده‌ای	Tau	نورون‌ها و گلیا
بیماری پارکینسون	α -سینوکلئین	نورون‌ها
آتروفی دستگاهی متعدد	α -سینوکلئین	گلیا و برخی نورون‌ها
دژنراسیون لوبار پیشانی گیجگاهی	TDP-43	نورون‌ها
اسکلروز جانبی آمیوتروفیک	TDP-43 SOD-1 (بیماری خانوادگی)	نورون‌ها نورون‌ها
بیماری هانتینگتون	هانتینگتین	نورون‌ها
آتاکسی نخاعی - مخچه‌ای	آتاکسین‌ها (انواع مختلف)	نورون‌ها

SOD-1: سوپراکسید دیس‌موتاز - ۱، TDP-43: پروتئین TAR متصل شونده به DNA - ۴۳

شاه‌علامت بافت‌شناسی این اختلالات خاص را تشکیل می‌دهند (جدول ۲-۲۲). یک پرسش مهم و بی‌پاسخ این است که چرا این پروتئین‌های غیرطبیعی تمایل به تجمع در انواع خاصی از نورون‌ها دارند و آنها را به طور انتخابی تحت تأثیر قرار می‌دهند، حال آنکه این پروتئین‌ها به طور معمول در سراسر سیستم عصبی به شکل گسترده‌ای بیان می‌شوند. تفاوت‌های نامحسوس بین زیرگروه‌های مختلف نورون‌ها احتمالاً علت درگیری نورون‌های خاص را در اختلالات خاص توضیح می‌دهد. می‌توان انتظار داشت که تظاهرات بالینی بیماری‌های دژنراتیو توسط طرح اختلال عملکرد نورونی تعیین شوند. آنهایی که روی نورون‌های قشر مغز اثر می‌گذارند منجر به از دست دادن حافظه، زبان، بینش و برنامه‌ریزی می‌شوند که همگی از اجزاء دمانس هستند. آنهایی که نورون‌های گانگلیون‌های قاعده‌ای را تحت تأثیر قرار می‌دهند، سبب اختلالات حرکتی می‌شوند. آنهایی که روی مخچه تأثیر می‌گذارند، باعث آتاکسی می‌شوند و آنهایی که نورون‌های حرکتی را تحت تأثیر قرار می‌دهند باعث ضعف می‌گردند. اگرچه بسیاری از بیماری‌های دژنراتیو دارای اهداف اولیه‌ای می‌باشند ولی سایر قسمت‌های مغز نیز اغلب بعداً در سیر بیماری گرفتار می‌شوند. بنابراین، با اینکه علایم اولیه در بیماری هانتینگتون شامل اختلالات حرکتی می‌باشد، در مراحل بعدی معمولاً درگیری قشر مغز باعث ایجاد تغییرات شناختی نیز می‌شود. دمانس به این صورت تعریف می‌شود: ایجاد اختلال حافظه و سایر نقایص شناختی که شدت آن به حدی است که ظرفیت عملکردی فرد مبتلا را علی‌رغم حفظ سطح هوشیاری طبیعی، کاهش می‌دهد. این وضعیت در جریان بسیاری از بیماری‌های نورودژنراتیو رخ می‌دهد و همچنین می‌تواند با بسیاری از بیماری‌های دیگر که به قشر مغز صدمه می‌زنند، همراه باشد (جدول ۳-۲۲). دمانس یکی از دغدغه‌های روزافزون سلامت عمومی است که با پیرشدن جامعه همراهی دارد.

بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر (AD) شایع‌ترین علت زوال عقل در سالم‌خوردگی است. این بیماری معمولاً به صورت اختلال بی‌سر و صدای عملکردهای عالی شناختی و تغییرات خلق و رفتار ظاهر می‌نماید. در مراحل بعدی بیماری به سمت اختلال در شناسایی زمان و مکان^(۱)، اختلال حافظه و عدم توانایی در صحبت کردن^(۲) پیشرفت می‌کند. اینها بیانگر اختلال عملکرد

پرتوهای یونیزان که به طور شایعی در درمان تومورهای داخل جمجمه مورد استفاده قرار می‌گیرند، می‌توانند به سرعت علایم و نشانه‌هایی از قبیل سردرد، تهوع، استفراغ و ادم پایی را ایجاد کنند. این علایم ممکن است ماه‌ها تا سال‌ها بعد از پرتوتابی روی دهند. نواحی مبتلای مغز مناطق وسیع نگرز انقبادی را نشان می‌دهند که در مجاورت آنها ادم عروق خونی با جدار ضخیم حاوی مواد شبه فیبرین در داخل جدار مشاهده می‌شود.

بیماری‌های نورودژنراتیو

بیماری‌های دژنراتیو CNS اختلالاتی هستند که با دژنراسیون سلولی زیرگروهی از نورون‌ها مشخص می‌شوند که از لحاظ عملکردی و نه موقعیت فیزیکی با هم ارتباط دارند. بسیاری از این اختلالات با تجمع پروتئین‌های غیرطبیعی همراهند که

1- disorientation

2- aphasia

پانویز

مطالعه اشکال خانوادگی AD نشانگر تجمع پپتیدی به نام بتا آمیلوئید یا $A\beta$ در مغز است که باعث آغاز زنجیره‌ای از وقایع منجر به AD می‌گردد. $A\beta$ در اثر شکستن متوالی پروتئین عرض غشایی پیش‌ساز آمیلوئید (APP) توسط آنزیم‌های تبدیل‌کننده β آمیلوئید (BACE) و γ سكرتاز تشکیل می‌شود (شکل ۲۲-۲۴). APP همچنین می‌تواند توسط α سكرتاز و γ سكرتاز نیز شکسته شود که پپتیدهای متفاوت و غیربیماریزا تولید می‌کنند. جهش در APP یا اجزاء γ سكرتاز (پرسینلین - ۱ و پرسینلین - ۲) با افزایش سرعت تولید $A\beta$ سبب ایجاد AD خانوادگی می‌شود. ژن APP روی کروموزوم ۲۱ قرار گرفته است و دارابودن یک نسخه اضافی از ژن APP مثلاً در بیماران مبتلا به تریزومی ۲۱ (سندرم داون) و یا در بیماران دچار یک مضاعف‌شدگی بینابینی کوچک در محل APP خطر AD را بالا می‌برد و علت این امر احتمالاً تولید بیشتر $A\beta$ می‌باشد. یکی دیگر از عوامل خطر ژنتیکی عمده، واریان از آپولیپوپروتئین E به نام $\epsilon 4$ (ApoE4) است. وجود هر آلل ApoE4 خطر AD را ۴ برابر افزایش می‌دهد و به نظر می‌رسد سن بروز بیماری را نیز پایین می‌آورد. اینکه چگونه ApoE4 تجمع $A\beta$ را تحت تأثیر قرار می‌دهد، هنوز ناشناخته است ولی ممکن است انباشتگی یا رسوب $A\beta$ را افزایش داده یا پاکسازی آن را کاهش دهد.

هر چند رسوبات بزرگ $A\beta$ ویژگی مرحله انتهایی AD است، تجمعات کوچک $A\beta$ نیز ممکن است بیماریزا بوده و باعث تغییر انتقال عصبی شود. همچنین این تجمعات ممکن است اثرات سمی بر روی نورون‌ها و انتهای سیناپسی داشته باشند. رسوبات بزرگ به شکل پلاک نیز می‌توانند باعث مرگ نورون‌ها و ایجاد پاسخ التهابی موضعی شوند که این امر باعث آسیب سلولی بیشتر شده و تغییر ارتباطات بین مناطق مختلف آکسون‌ها و دندریت‌ها را به دلیل اثرات مکانیکی بر روی آنها به دنبال دارد.

حضور $A\beta$ همچنین باعث هیپرفسفریله شدن پروتئین تائو متصل به میکروتوبول‌های نورونی می‌گردد. با افزایش فسفریلاسیون، توزیع پروتئین تائو درون نورون‌ها تغییر کرده و از آکسون‌ها به سمت دندریت‌ها و جسم سلولی منتقل می‌شود و ایجاد کلافه‌هایی می‌نماید. این فرآیند در نهایت باعث اختلال عملکرد نورونی و مرگ سلولی می‌گردد.

جدول ۲۲-۳. برخی از علل دمانس یا اختلالات شناختی

اختلالات نورودژنراتیو اولیه

بیماری آلزایمر

دژنراسیون لو بار پیشانی - گیجگاهی

دمانس جسم لوی

بیماری هانتینگتون

آتاکسی نخاعی - مخچه‌ای (برخی اشکال)

عفونت‌ها

بیماری پریونی

اختلالات عصبی شناختی مرتبط با HIV

لکوانسفالوپاتی پیشرونده چندکانونی

انسفالیت‌های ویروسی

سیفلیس عصبی

مننژیت مزمن

بیماری‌های رگی و ناشی از ضربه

انفارکتوس مغزی چندکانونی

بیماری مغزی عروقی شدید ناشی از هیپرتانسیون

آرتروپاتی مغزی اتوزوم غالب همراه با انفارکتوس زیرقشری و

لکوانسفالوپاتی (CADASIL)

انسفالوپاتی تروماتیک مزمن

بیماری‌های متابولیک و تغذیه‌ای

کمبود تیامین (سندرم ورنیکه - کورساکف)

کمبود ویتامین B12

کمبود نیاسین (پلاگر)

بیماری‌های غدد درون‌ریز

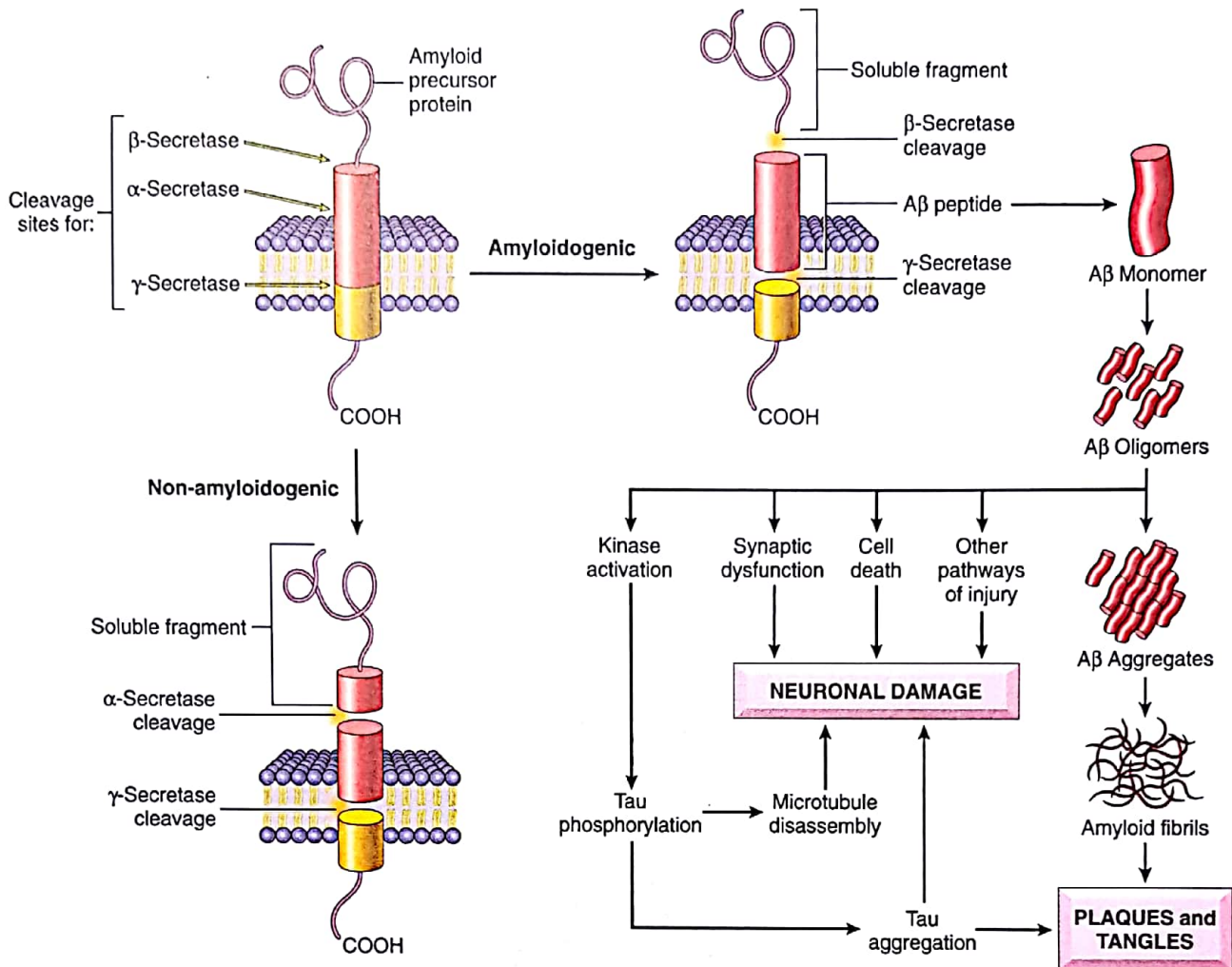
متفرقه

بیماری‌های ذخیره‌ای نورونی

آسیب سمی (ناشی از جیوه، سرب، منگنز، برم و غیره)

شدید قشر مغز بوده و در نهایت در طی ۵ تا ۱۰ سال بیمار به شدت ناتوان، صامت و بی‌حرکت می‌شود. معمولاً مرگ به دلیل پنومونی‌های مکرر یا سایر عفونت‌ها رخ می‌دهد. سن عامل خطر مهمی برای AD محسوب می‌شود. بروز بیماری آلزایمر در بین افراد ۶۵ تا ۷۴ ساله ۳٪ و در بین ۷۵ تا ۸۴ ساله‌ها ۱۹٪ و در بین افراد مسن‌تر از ۸۴ سال ۴۷٪ می‌باشد.

بیشتر موارد AD تک‌گیر هستند ولی حداقل ۵ تا ۱۰ درصد موارد به صورت خانوادگی روی می‌دهند. موارد تک‌گیر بندرت قبل از ۵۰ سالگی علامت‌دار شده ولی در بعضی موارد ارثی، شروع زودرس بیماری دیده می‌شود.



شکل ۲۴-۲۲. تولید پپتید $A\beta$ و پیامدهای آن در بیماری آلزایمر. شکسته شدن پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید توسط α سکرناز و γ سکرناز یک پپتید محلول بی‌ضرر تولید می‌کند در حالی که تجزیه آن توسط آنزیم تبدیل‌کننده β آمیلوئید (BACE) و γ سکرناز باعث تولید پپتیدهای $A\beta$ می‌شود که تجمعات بیماری‌زایی ایجاد کرده و در تشکیل پلاک‌ها و کلافه‌های مشخصه بیماری آلزایمر دخیل می‌باشد.

است. پیشرفت نسبتاً ثابتی در درگیری مناطق مغزی وجود دارد: اولین تغییرات آسیب‌شناختی (مخصوصاً پلاک‌ها، کلافه‌ها، از دست رفتن نورون‌ها و واکنش گلیالی) در قشر انتورینال^(۲) دیده می‌شود، در ادامه به تشکیلات هیپوکامپ و ایزوکورتکس گسترش یافته و سپس به نئوکورتکس می‌رود. استفاده از رنگ‌آمیزی نقره یا روش‌های ایمونوهیستوشیمی در تعیین وسعت این تغییرات در مغز بسیار کمک‌کننده است.

پلاک‌های نوریتی تجمعات کروی و موضعی از استئال‌های نوریتی پیچ‌خورده، متسع و قابل رنگ‌آمیزی با نقره هستند (نوریت‌های دیستروفیک) که اغلب در اطراف

1- hydrocephalus ex vacuo
2- entorhinal

ریخت‌شناسی

بررسی ماکروسکوپی مغز نشان‌دهنده درجات متغیری از آتروفی قشر مغز به همراه پهن شدن شیارهای مغزی است که بیشتر در لوب‌های پیشانی، گیجگاهی و پاریتال دیده می‌شود. به دنبال آتروفی قابل توجه، بزرگ شدن جبرانی بطن‌ها رخ می‌دهد (هیدروسفالی ناشی از اتساع^(۱)). از نظر میکروسکوپی، بیماری آلزایمر به واسطه حضور پلاک‌ها (یک نوع ضایعه خارج سلولی) و کلافه‌های نوروفیبریلاری (یک نوع ضایعه داخل سلولی) تشخیص داده می‌شود (شکل ۲۵-۲۲). از آنجا که این ضایعات با وسعت کمتر در مغز افراد سالخورده‌ای که به دمانس مبتلا نمی‌باشند نیز دیده می‌شود، معیارهای کنونی برای تشخیص بیماری آلزایمر بر پایه مجموع خصوصیات بالینی و آسیب‌شناختی بنا شده

گیجگاهی مشاهده می‌شود. زیرگروه‌های متفاوتی براساس حضور انکلوژیون‌های نورونی در مناطق مبتلا مشخص می‌شوند. در بعضی موارد بیماری انکلوژیون‌ها حاوی تائو می‌باشد (FTLD-tau) ولی ساختار این انکلوژیون‌های تائو با کلافه‌های حاوی تائو در AD متفاوت است. FTLD-tau گاه به دلیل جهش در ژن کدکننده تائو ایجاد می‌شود. یکی از زیرگروه‌های به خوبی شناخته شده FTLD-tau بیماری پیک^(۱) است که با انکلوژیون‌های صاف و گردی به نام اجسام پیک همراهی دارد. یک شکل عمده دیگر FTLD با تجمعات حاوی پروتئین TDP-43 متصل شونده به DNA/RNA (FTLD-TDP43) مشخص می‌شود. این شکل از FTLD به طور غالب با اختلال شناختی لوب پیشانی همراه است. این بیماری گاه به دلیل جهش در ژن کدکننده TDP-43 رخ می‌دهد که در زیرگروهی از بیماران دچار اسکروز جانبی آمیوتروفیک نیز جهش یافته است (بعداً توضیح داده می‌شود).

بیماری پارکینسون

پارکینسونیسم سندرمی بالینی است که با لرزش، سفتی، کندی حرکات^(۲) و بی‌ثباتی مشخص می‌شود. این نوع اختلالات حرکتی در طیفی از بیماری‌های تخریب کننده نورون‌های دوپامینرژیک که از ماده سیاه^(۳) به استریاتوم امتداد می‌یابند، مشاهده می‌شوند. پارکینسونیسم توسط داروهایی نظیر آنتاگونیست‌های دوپامینرژیک و سمومی که به طور انتخابی به نورون‌های دوپامینرژیک صدمه می‌زنند، القا می‌شود. از میان بیماری‌های نورودژنراتیو، اکثر موارد پارکینسونیسم ناشی از بیماری پارکینسون (PD) است که با انکلوژیون‌های نورونی مشخصی حاوی α - سینوکلائین^(۴) همراهی دارد. سایر بیماری‌هایی که ممکن است در آنها پارکینسونیسم حضور داشته باشد عبارتند از: آتروفی دستگاه‌های متعدد^(۵) (MSA)، که در آن تجمعات α - سینوکلائین در الیگودندروسیت‌ها یافت می‌شوند، فلج پیشرونده فوق‌هسته‌ای (PSP) و دژنراسیون قشری - قاعده‌ای (CBD) که هر دو اینها با انکلوژیون‌های حاوی تائو در نورون‌ها و سلول‌های گلیال همراه هستند و در نهایت پارکینسونیسم پس از آنسفالیت که با پاندمی آنفلوانزا در سال ۱۹۱۸ همراه بود.

یک هسته آمیلوئید مرکزی شکل گرفته‌اند (شکل A, ۲۵-۲۲). اندازه پلاک‌ها بین ۲۰ تا ۲۰۰ میکرومتر متغیر بوده و سلول‌های میکروگلی و آستروسیت‌های واکنشی در حاشیه آنها دیده می‌شوند. پلاک‌ها را علاوه بر نئوکورتکس در هیپوکامپ و آمیگدال نیز می‌توان یافت. البته معمولاً تا مراحل انتهایی بیماری قشر حسی و حرکتی اولیه نسبتاً مصون می‌ماند. هسته آمیلوئیدی دارای $A\beta$ می‌باشد (شکل B, ۲۵-۲۲). ممکن است رسوبات $A\beta$ را بدون هرگونه واکنش نوریتی در اطرافشان ببینیم که در آن صورت آنها را پلاک‌های منتشر می‌نامند. این ضایعات معمولاً در قسمت‌های سطحی قشر مغز و نیز در هسته‌های قاعده‌ای و قشر مخچه دیده شده و ممکن است مراحل اولیه تشکیل پلاک باشند.

کلافه‌های نوروفیبریلاری دستجاتی از رشته‌های مارپیچی جفت شده هستند که به صورت ساختمان‌های رشته‌ای بازوفیلی در سیتوپلاسم نورون‌ها دیده می‌شوند و هسته را جابجا کرده یا آن را دربر می‌گیرند. کلافه‌ها بعد از مرگ نورون‌ها باقی مانده و در این هنگام به صورت یک ضایعه خارج سلولی درمی‌آیند. آنها معمولاً در نورون‌های قشر مغز مخصوصاً قشر انتورینال و نیز در سلول‌های هرمی هیپوکامپ، آمیگدال، قاعده مغز قدامی و هسته‌های رافه دیده می‌شوند. یکی از اجزاء اصلی رشته‌های مارپیچی جفت، اشکال غیرطبیعی و هیپرفسفریله پروتئین تائو می‌باشد (شکل C, ۲۵-۲۲). کلافه‌ها برای بیماری آلزایمر اختصاصی نبوده و در سایر بیماری‌های دژنراتیو نیز یافت می‌شوند.

دژنراسیون لوبار پیشانی - گیجگاهی

یک دسته مهم دیگر از بیماری‌هایی که باعث دمانس می‌شوند، دژنراسیون لوبار پیشانی - گیجگاهی (FTLD) نام دارند. این اختلالات تابلوهای بالینی مشابه دارند (زوال پیشرونده گفتار و تغییرات شخصیتی) که ناشی از دژنراسیون و آتروفی لوب‌های گیجگاهی و پیشانی می‌باشد. این سندرم‌های بالینی معمولاً دمانس پیشانی - گیجگاهی نامیده می‌شوند. هرگاه لوب پیشانی بیشترین میزان درگیری را داشته باشد، تغییرات رفتاری غالب هستند و چنانچه بیماری از لوب گیجگاهی آغاز شود، مشکلات زبانی به عنوان شکایات اولیه تظاهر می‌کنند. علایم بیماری معمولاً قبل از اختلالات حافظه روی می‌دهند و این تفاوت، افتراق بالینی آن را از بیماری آلزایمر ممکن می‌سازد. در بررسی ظاهری آتروفی مغز عمدتاً با درگیری لوب‌های پیشانی و

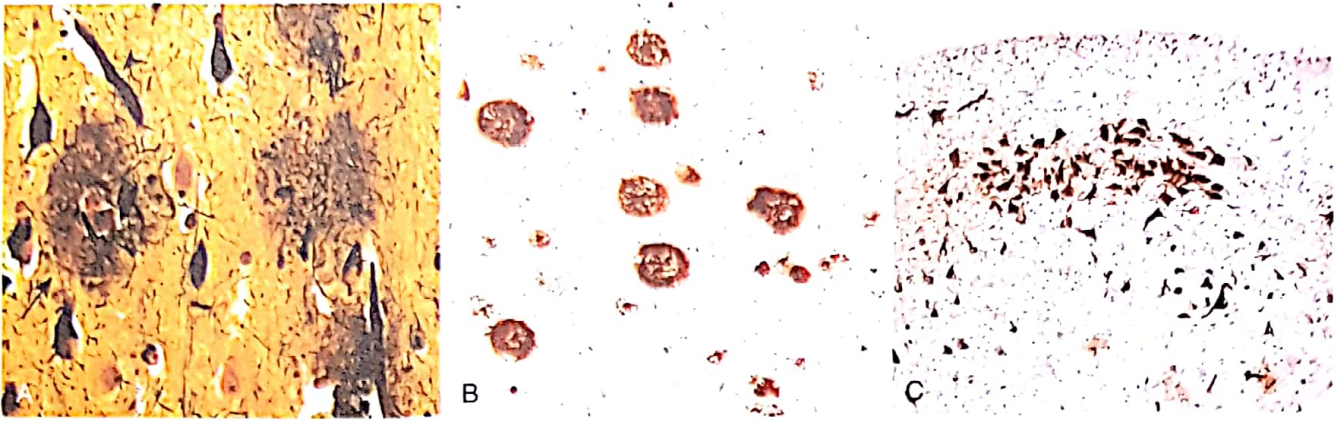
1- Pick disease

2- bradykinesia

3- substantia nigra

4- α -synuclein

5- multiple system atrophy



شکل ۲۵-۲۲. بیماری آلزایمر. (A) پلاک‌ها (پیکان) دارای یک هسته مرکزی آمیلوئید هستند که توسط نوریت‌های دیستروفیک احاطه شده‌اند. (رنگ Bielschowsky). (B) ایمونوهیستوشیمی برای β نشان‌دهنده حضور پپتیدها در هسته پلاک‌ها و نیز مناطق اطراف آن می‌باشد. (C) نورون‌های حاوی کلافه‌ها با آنتی‌بادی اختصاصی برای تائو رنگ شده‌اند.

ریخت‌شناسی

یافته ماکروسکوپی نمادین در اتوپسی عبارت است از: رنگ‌پریدگی ماده سیاه (شکل B و A-۲۶-۲۲) و لوکوس سروئوس. در زیر میکروسکوپ، فقدان نورون‌های پیگمانته کاته‌کولامینرژیک در این مناطق به همراه گلیوز دیده می‌شود. اجسام لوی (شکل C، ۲۶-۲۲) ممکن است در نورون‌های باقیمانده رؤیت شوند. اینها انکلوزیون‌های منفرد یا متعدد داخل سیتوپلاسمی، اتوزینوفیلیک و گرد تا درازی هستند که اغلب دارای هسته متراکمی می‌باشند که توسط هاله‌ای رنگ‌پریده احاطه شده است. از نظر فوق ساختمانی، اینها حاوی رشته‌های ظریفی هستند که در قسمت مرکزی به شدت متراکم بوده ولی در محیط بسیار شل می‌باشند. این رشته‌ها از α - سینوکلئین به همراه پروتئین‌های دیگری مثل نوروفیلان و اوبیکوئیتین تشکیل شده‌اند. یافته بافت‌شناسی عمده دیگر، نوریت‌های لوی است (نوریت‌های دیستروفیکی که حاوی تجمعات غیرطبیعی α - سینوکلئین می‌باشند).

همانگونه که با توجه به طیف وسیع نقایص عصبی در PD انتظار می‌رود، رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای α - سینوکلئین اجسام لوی و نوریت‌های لوی ناواضح را در بسیاری از مناطق مغز خارج از ماده سیاه و در نورون‌های غیردوپامینرژیک به خوبی مشخص کرده است. این ضایعات قبل از درگیری ماده سیاه ابتدا در بصل‌النخاع و پل مغزی ظاهر می‌شوند. با توجه به ایجاد دمانس، اجسام لوی و نوریت‌های لوی به تدریج در قشر مغز و مناطق زیرقشری

پاتوژنز

اغلب موارد بیماری پارکینسون تک‌گیر هستند ولی انواع اتوزومی غالب و مغلوب بیماری نیز وجود دارد. جهش‌های نقطه‌ای و دپلیکاسیون در ژن کدکننده α - سینوکلئین، که پروتئینی درگیر در انتقال سیناپسی است، باعث اشکال اتوزومی غالب بیماری می‌شود. حتی در PD تک‌گیر تابلوی تشخیصی بیماری (اجسام لوی)، انکلوزیونی حاوی α - سینوکلئین می‌باشد. ارتباط بین α سینوکلئین و پاتوژنز بیماری ناشناخته است ولی سایر اشکال ژنتیکی PD سرخ‌هایی را فراهم می‌آورند. دو جایگاه ژنتیکی مسبب دیگر که پروتئین پارکین (یک اوبیکوئیتین لیگاز E3) و UCHL-1 (آنزیمی که در بازیافت اوبیکوئیتین از پروتئین‌هایی که هدف پروتئازوم بوده‌اند، دخیل است) را کد می‌کنند، این مسئله را مطرح می‌نمایند که نقص در تجزیه پروتئین‌ها ممکن است نقشی در بیماریزایی داشته باشد. یکی دیگر از سرخ‌های امیدوارکننده از ارتباط PD با جهش در پروتئین‌کینازی به نام LRRK2 حاصل می‌شود. بررسی هیستوپاتولوژیک موارد مرتبط با جهش در LRRK2 ممکن است اجسام لوی حاوی α - سینوکلئین یا کلافه‌های حاوی تائو را نشان دهد. در نهایت برخی از اشکال خانوادگی PD با جهش در ژن‌های PARK7 یا PINK1 در ارتباطند که به نظر می‌رسد هر دو اینها در عملکرد طبیعی میتوکندری حائز اهمیت باشند.

تغییرات رفتاری زودرس، در HD خطر خودکشی افزایش می‌یابد.

شامل سلول‌های کولینرژیک هسته قاعده‌ای مینرت^(۱) و آمیگدال به وجود می‌آیند.

پاتوژنز

HD در اثر گسترش تکرار سه نوکلئوتیدی CAG در یک ژن موجود در 4p16.3 که پروتئین هانتینگتین را کد می‌کند ایجاد می‌شود. آلل‌های طبیعی حاوی ۱۱ تا ۳۴ کپی از این تکرار بوده ولی در آلل‌های مسبب بیماری تعداد تکرارها افزایش می‌یابد و گاهی به صدها کپی می‌رسد. ارتباط ژنوتیپی - فنوتیپی قابل توجهی وجود دارد، به طوری که هرچه تعداد تکرارها بیشتر باشد بیماری زودتر شروع می‌شود. البته بعد از شروع علائم، سیر بیماری وابستگی چندانی به طول تکرارها ندارد.

تکرارهای پاتولوژیک CAG در مرحله اسپرماتوژنز دچار گسترش بیشتری شده و بنابراین انتقال بیماری از طریق پدر باعث شروع زودتر آن در نسل بعدی می‌شود. به این پدیده «وقوع قبل از موعد»^(۲) می‌گویند (فصل ۶).

به نظر می‌رسد HD در اثر یک جهش سمی «کسب عملکرد» ایجاد می‌شود که تا حدی به قسمت پلی‌گلوتامینی طولیل هانتینگتین مربوط است. پروتئین جهش‌یافته یوبی‌کیتینیزه شده و تحت پروتئولیز قرار می‌گیرد که حاصل آن قطعاتی است که می‌توانند تجمعات بزرگ داخل هسته‌ای ایجاد کنند. همانند سایر بیماری‌های دژنراتیو تجمعات کوچکتر قطعات پروتئینی غیرطبیعی احتمالاً همان عوامل سمی اصلی هستند. این تجمعات ممکن است باعث احتباس عوامل رونویسی، اختلال در مسیرهای تجزیه پروتئین، آشفستگی در عملکرد میتوکندری و یا تغییر در پیام‌رسانی عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) شوند. این احتمال وجود دارد که ترکیبی از این تغییرات در پاتوژنز HD دخیل باشند.

ویژگی‌های بالینی

بیماری پارکینسون به صورت اختلال حرکتی در غیاب تماس با سموم یا سایر علل زمینه‌ای بروز می‌کند. این بیماری معمولاً در طی ۱۵-۱۰ سال پیشرفت کرده و بیمار دچار کندی شدید حرکتی و در نهایت بی‌حرکتی کامل می‌گردد. مرگ معمولاً به دلیل عفونت‌های مکرر یا ضربات حاصل از سقوط‌های مکرر ناشی از بی‌ثباتی بیمار روی می‌دهد.

علائم حرکتی PD ابتدا به L-دی هیدروکسی فنیل آلانین (L-DOPA) پاسخ می‌دهد ولی این دارو پیشرفت بیماری را کند نمی‌کند. با گذشت زمان اثر L-DOPA کمتر می‌شود و به طور بالقوه باعث ایجاد نوسانات مشکل‌سازی در عملکرد حرکتی می‌گردد.

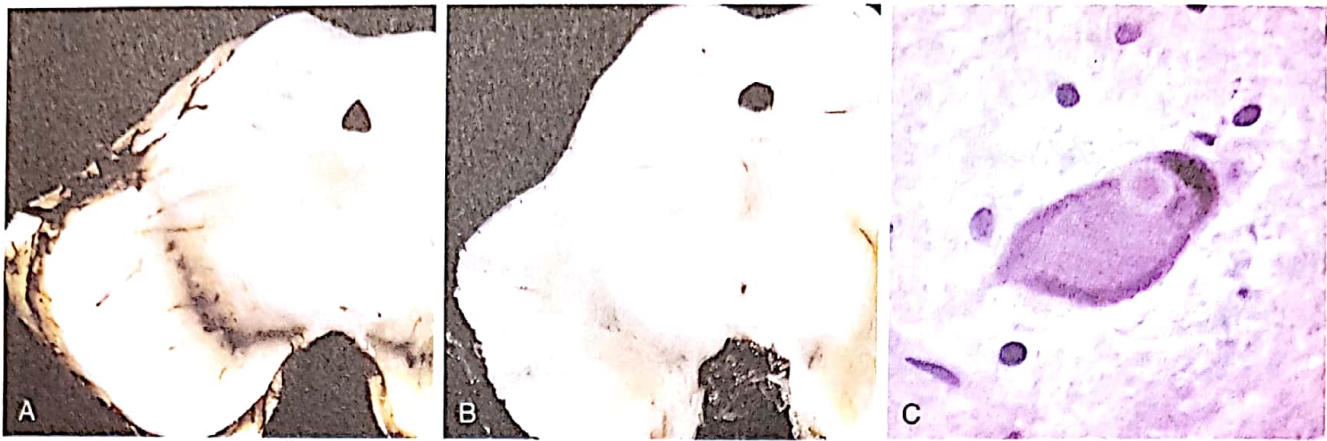
با اینکه اختلالات حرکتی ناشی از دست‌رفتن مسیر دوپامینرژیک نیگرواستریاتال یک ویژگی مهم PD است، ولی به وضوح این بیماری تظاهرات بالینی و آسیب‌شناسی وسیع‌تری دارد. ضایعات در صورت پیشرفت درگیری ماده سیاه در قسمت‌های پایین‌تر ساقه مغز (هسته حرکتی خلفی واگ و تشکیلات رتیکولار) یافت می‌شوند این وضعیت با بررسی‌های بالینی که نشان می‌دهند اختلال عملکرد اتونوم و اختلالات رفتاری معمولاً با مشکلات حرکتی پیشرفته همراهند مطابقت دارد. دمانس در بسیاری از افراد مبتلا به PD به طور معمول خود را با سیر مختصراً نوساندار و توهم نشان می‌دهد که به درگیری قشر مغز نسبت داده می‌شود. چنانچه دمانس در عرض یک سال پس از شروع علائم حرکتی ظاهر شود، دمانس جسم لوی (LBD) نامیده می‌شود.

بیماری هانتینگتون

بیماری هانتینگتون (HD) یک اختلال حرکتی اتوزومی غالب است که با دژنراسیون استریاتوم (هسته‌های دمی و پوتامن) مشخص می‌گردد. اختلال حرکتی به شکل کره (رقص مانند) همراه با حرکات پرشی افزایش یافته و غیرارادی در سراسر بدن می‌باشد. حرکات پیچ و تاب‌دار در انتهاها معمول است. بیماری به شکل بی‌رحمانه‌ای پیشرفت می‌کند و بعد از حدود ۱۵ سال باعث مرگ می‌شود. علائم شناختی زودرس شامل فراموشکاری و اختلالات تفکر و خلق می‌باشد که ممکن است به سمت دمانس شدید پیشرفت کند. به عنوان جزئی از این

ریخت‌شناسی

در بررسی ظاهری، مغز کوچک است و آتروفی قابل توجهی در هسته دمی و گاهی به مقدار کمتر در پوتامن دیده می‌شود (شکل ۲۷-۲۲). تغییرات آسیب‌شناسی در سیر بیماری ایجاد شده که در جهت داخلی به خارجی در هسته دمی و در جهت پشتی به شکمی در پوتامن گسترش می‌یابد. گلوبوس پالیدوس نیز ممکن است به صورت ثانویه آتروفیک شده و بطن‌های



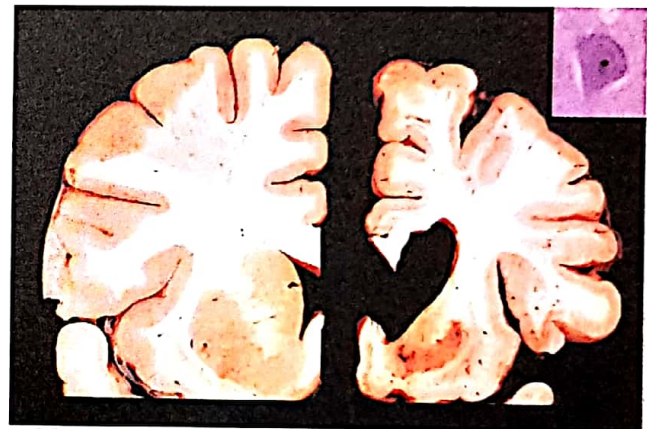
شکل ۲۲-۲۶. بیماری پارکینسون. (A) مادهٔ سیاه طبیعی. (B) مادهٔ سیاه در جریان بیماری پارکینسون ایدیوپاتیک پیگمان خود را از دست داده است. (C) جسم لوی موجود در نورونی از مادهٔ سیاه به رنگ صورتی مشاهده می‌شود.

ایجاد دمانس مشاهده می‌شود. در نورون‌های باقی مانده در استریاتوم و در قشر مغز، انکلوژیون‌های داخل هسته‌ای وجود دارد که حاوی تجمعات پروتئین هانتینگتین اوبیکوئینیزه می‌باشند (شکل ۲۷-۲۲، داخل کادر).

آتاکسی‌های نخاعی - مخچه‌ای

آتاکسی‌های نخاعی - مخچه‌ای (SCAs) شامل گروه بالینی ناهمگونی از بیماری‌ها هستند که اغلب ناشی از جهش‌هایی به شکل گسترش تکرارهای سه‌نوکلئوتیدی می‌باشند. آنها را می‌توان براساس جهش‌های مسبب، الگوی وراثت، سن بروز و مجموعهٔ علائم و نشانه‌هایشان از هم افتراق داد. این گروه بیماری‌ها با وسعت متغیری قشر مخچه، طناب نخاعی، سایر نواحی مغز و اعصاب محیطی را مبتلا می‌کنند. در نتیجه یافته‌های بالینی شامل مجموعه‌ای از آتاکسی مخچه‌ای و حسی، اسپاستیسیته و نوروپاتی محیطی حسی - حرکتی می‌باشد. دژنراسیون نورون‌ها بدون وجود تغییرات بافت‌شناسی - آسیب‌شناسی خاصی به همراه گلیوز مختصر در مناطق مبتلا روی می‌دهد. سایر علائم بالینی همراه با آتاکسی در افتراق بین زیرگروه‌های مشخص بیماری، کمک‌کننده‌اند. گرچه بیش از ۲۴ نوع ژنتیکی مجزای SCA شناخته شده است، باز هم بسیاری از موارد جزء این اشکال شناخته شده قرار نمی‌گیرند.

همانند بیماری هانتینگتون، چندین نوع SCA (نوع ۱، ۲، ۳، ۴، ۷، ۱۷ و اتروفی dentatorubropallidoluysian) در اثر گسترش تکرارهای CAG که قسمت‌های پلی‌گلوتامین را در ژن‌های مختلف کد



شکل ۲۲-۲۷. بیماری هانتینگتون. نیمکرهٔ طبیعی در سمت چپ در مقایسه با نیمکرهٔ مبتلا به بیماری هانتینگتون در سمت راست که نشانگر آتروفی استریاتوم و گشادی بطن‌هاست. داخل کادر: انکلوژیون داخل هسته‌ای در یک نورون قشری برای یوبیکیتین و اکشن ایمنی قوی نشان داده است.

طرفی و سوم متسع گردند. آتروفی معمولاً در لوب پیشانی و کمتر در لوب پاریتال و گاهی در کل قشر مغز دیده می‌شود. در بررسی میکروسکوپی، فقدان شدید نورون‌ها در مناطق مبتلای استریاتوم دیده می‌شود. نورون‌های خردار با اندازه متوسط که نوروترنسمیترهای گاما - آمینوبوتیریک اسید (GABA)، انکفالین، دینورفین و ماده p را ترشح می‌کنند، حساس بوده و در ابتدای سیر بیماری از بین می‌روند. گلیوز رشته‌ای نیز وجود دارد که از واکنش معمول به دست‌رفتن نورون‌ها شدیدتر است. ارتباطی قوی بین میزان دژنراسیون در استریاتوم و شدت علائم حرکتی وجود دارد. همچنین رابطه‌ای بین از دست‌رفتن نورون‌ها در قشر و

عقونتهای ریوی مکرر می شود که علت معمول مرگ می باشد. تعادل بین درگیری نورون های حرکتی فوقانی و تحتانی متغیر است. البته اکثر بیماران درگیری هر دو سطح را نشان می دهند. در بعضی بیماران، دژنراسیون هسته های حرکتی قسمت تحتانی ساقه مغز در مراحل اولیه بیماری رخ می دهد و به سرعت پیشرفت می کند. بیماری در این حالت اسکروز جانبی آمیوتروفیک بصل النخاعی^(۲) نامیده می شود. در این بیماران، ناهنجاری های بلع و تکلم غالب بیماری هستند.

پاتوژنز

بیشتر موارد بیماری تک گیر هستند ولی ۵ تا ۱۰ درصد موارد خانوادگی بوده و اغلب توارث اتوزومی غالب دارند. بیماری خانوادگی در سن پایین تری شروع می شود ولی پس از آغاز علائم، سیر بالینی در هر دو نوع مشابه است. بیش از ۱۲ ژن در این بیماری دخیل دانسته شده اند ولی شایع ترین عامل ژنتیکی مسبب (در ۲۰٪ موارد) جهش در ژن سوپراکسید دیسموتاز SOD-1 روی کروموزوم ۲۱ است. به نظر می رسد این جهش ها باعث تولید اشکال بد پیچ خورده پروتئین SOD-1 شود که ممکن است پاسخ پروتئین پیچ خورده را آغاز کنند و باعث مرگ آپوپتوتیک نورون ها شوند. دو ژن مسبب شایع دیگر که هر دو پروتئین های متصل شونده به DNA/RNA را کد می کنند عبارتند از TDP-43 و FUS. اینکه چطور این جهش ها باعث بیماری می شوند، مشخص نیست. همانگونه که قبلاً ذکر شد، جهش در TDP-43 همچنین می تواند سبب دژنراسیون لوبار پیشانی - گیجگاهی (FTLD) و نیز یک بیماری با علائم مشترک بین ALS و FTLD شود.

ریخت شناسی

بارزترین تغییرات ظاهری در ریشه های قدامی طناب نخاعی یافت می شود که نازک و خاکستری (به جای سفید بودن) می شوند. در موارد بسیار شدید، شکنج پیش مرکزی^(۳) (قشر حرکتی) ممکن است مختصراً دچار آتروفی شود. در بررسی میکروسکوپی کاهش تعداد نورون های شاخ قدامی در تمام طول طناب نخاعی همراه با گلیوز واکنشی و فقدان الیاف میلین دار ریشه قدامی دیده می شود. یافته های مشابهی در جریان درگیری هسته های حرکتی اعصاب مغزی دیده شده و

می کنند، ایجاد می شوند. در این اشکال SCA، انکلوژیون های نورونی داخل هسته ای حاوی پروتئین غیرطبیعی یافت می شوند و ارتباط معکوسی بین میزان گسترش تکرارها و سن شروع بیماری وجود دارد. سایر SCAها به دلیل گسترش تکرار سه نوکلئوتیدی در مناطقی که ترجمه نمی شوند و یا در اثر انواع دیگر جهش ها ایجاد می گردند.

آتاکسی فریدریش یک بیماری اتوزومی مغلوب است که معمولاً در دهه اول زندگی با آتاکسی در زمان راه رفتن آغاز شده و به دنبال آن بیمار دچار ناتوانی در انجام حرکات ظریف با دست و دیزآرتری می گردد. بیشتر بیماران دچار قوس کف پای بلند و کیفواسکولیوز می شوند و میزان بروز بیماری قلبی و دیابت در آنها بالاست. این بیماری معمولاً در اثر گسترش تکرارهای سه نوکلئوتیدی GAA در ژن کدکننده فراتاکسین^(۱) (پروتئینی که سطح آهن سلول را به ویژه در میتوکندری ها تنظیم می کند) رخ می دهد. این گسترش تکرار از طریق خاموش کردن رونویسی سبب کاهش سطح پروتئین می شود. موارد نادری که در آنها جهش نقطه ای سبب تولید پروتئین فراتاکسین فاقد عملکرد می شود هم گزارش شده است. کاهش فراتاکسین منجر به اختلال عملکرد میتوکندری و افزایش آسیب اکسیداتیو می شود.

اسکروز جانبی آمیوتروفیک

اسکروز جانبی آمیوتروفیک (ALS) در اثر مرگ نورون های حرکتی تحتانی در طناب نخاعی و ساقه مغز و نورون های حرکتی فوقانی (سلول های Betz) در قشر حرکتی رخ می دهد. فقدان نورون های حرکتی تحتانی سبب قطع عصبدهی به عضلات، آتروفی عضلانی («آمیوتروفی»)، ضعف و فاسیکولاسیون می شود. در حالی که فقدان نورون های حرکتی فوقانی باعث پارزی، تشدید رفلکس ها، اسپاستیسیت و نیز ایجاد علامت بابنسکی می گردد. یکی دیگر از پیامدهای از دست رفتن نورون حرکتی فوقانی دژنراسیون مسیرهای کورتیکواسپینال در قسمت جانبی طناب نخاعی (اسکروز جانبی) می باشد. درک حس معمولاً دست نخورده می ماند ولی اختلالات شناختی گاه به صورت دمانس پیشانی - گیجگاهی رخ می دهد.

این بیماری مردان را کمی بیش از زنان مبتلا کرده و در دهه پنج یا بعد از آن از نظر بالینی بروز می یابد. شروع بیماری اغلب به صورت ضعف غیرقرینه و خفیف دیستال اندام ها است.

با پیشرفت بیماری به سمت درگیری بیشتر سیستم حرکتی، قدرت و توده عضلانی کاهش یافته و انقباضات غیرارادی واحد حرکتی که فاسیکولاسیون نامیده می شود، روی می دهد. بیماری در نهایت عضلات تنفسی را مبتلا کرده و باعث

1- frataxin

2- bulbar amyotrophic lateral sclerosis

3- precentral

تومور اولیه هستند و باقی موارد متاستاتیک می‌باشند. تومورهای CNS درصد بیشتری از سرطان‌های کودکان را شامل شده و مسئول ۲۰٪ تمام این تومورها می‌باشند. تومورهای CNS کودکان و بالغین هم از نظر زیرگروه بافت‌شناسی و هم از نظر محل با هم متفاوت هستند. در کودکان، تومورها بیشتر از حفره خلفی منشأ می‌گیرند در حالی که تومورهای بالغین اغلب در بالای چادرینه قرار دارند.

تومورهای دستگاه عصبی خصوصیات منحصر به فردی دارند که آنها را از فرایندهای نئوپلاسمی سایر نقاط بدن متمایز می‌کند.

- این تومورها در مقایسه با کارسینوم‌ها مراحل پیش‌بدخیم یا درجا (in situ) ندارند.
- حتی ضایعات با درجه پایین ممکن است در مناطق بزرگی از مغز ارتشاح یابند که باعث نقایص بالینی جدی، ناتوانی در خارج کردن ضایعه و پیش‌آگهی ضعیف می‌شوند.
- جایگاه تشریحی نئوپلاسم‌ها نیز می‌تواند به صورت مستقل از طبقه‌بندی بافت‌شناسی آنها، پیامد بیماری را تحت تأثیر قرار دهد. دلیل این امر آثار موضعی (به عنوان نمونه، یک مننژیوم خوش‌خیم با فشار بر روی بصل‌النخاع منجر به ایست قلبی تنفسی می‌گردد) یا ناتوانی در خارج کردن ضایعه است (مثلاً در گلیوم‌های ساقه مغز).
- حتی گلیوم‌های به شدت بدخیم نیز بندرت به بیرون CNS گسترش می‌یابند. علاوه بر ارتشاح موضعی، فضای زیرعنبوتیه امکان انتشار به مناطق دوردست در طول محور عصبی را فراهم می‌آورد.

گلیوم‌ها

گلیوم‌ها تومورهای پارانشیم مغز هستند که تقسیم‌بندی آنها از نظر بافت‌شناسی براساس شباهتشان به انواع مختلف سلول‌های گلیال می‌باشد. انواع اصلی تومورهای گلیال عبارتند از: آستروسیتوم‌ها، الیگودندروگلیوم‌ها و اپاندیموم‌ها. شایع‌ترین انواع این تومورها بسیار ارتشاحی بوده و «گلیوم‌های منتشر» نامیده می‌شوند که شامل اشکال آستروسیتی، الیگودندروگلیال و مختلط می‌باشند. در مقابل اپاندیموم‌ها تمایل به تشکیل توده‌های توپر دارند.

آستروسیتوم

چندین گروه متفاوت از تومورهای آستروسیتی شناسایی شده‌اند. شایع‌ترین آنها عبارتند از آستروسیتوم منتشر و آستروسیتوم پیلوسیتی. انواع مختلف آستروسیتوم، نمای بافت‌شناسی، توزیع

بجز در بیماران با بقای طولانی مدت تقریباً همیشه هسته‌های مربوط به عضلات خارج چشمی مصون می‌مانند. نورون‌های حرکتی تحتانی باقی مانده اغلب دارای انکلوژیون‌های سیتوپلاسمی حاوی TDP-43 هستند. البته مواردی که علت زمینه‌ای آنها جهش در SOD-1 است مستثنی می‌باشند. مرگ نورون‌های حرکتی فوقانی (یافته‌ای که اثبات آن از طریق بررسی میکروسکوپی ممکن است دشوار باشد) باعث دژنراسیون مسیرهای قشری - نخاع نزولی می‌گردد. این حالت معمولاً به راحتی در طناب نخاعی دیده می‌شود. به دنبال مرگ سلول‌های شاخ قدامی و از دست‌رفتن عصب‌دهی عضلات اسکلتی، آتروفی نوروزنیک روی می‌دهد.

خلاصه

بیماری‌های نورودژنراتیو

- بیماری‌های نورودژنراتیو باعث ایجاد علایمی می‌شوند که به طرح درگیری مغزی بستگی دارد. بیماری‌های قشری معمولاً با تغییرات شناختی، تغییرات شخصیتی و اختلالات حافظه تظاهر می‌کنند. اختلالات گانگلیون‌های قاعده‌ای اغلب به صورت مشکلات حرکتی نمایان می‌شوند.
- بسیاری از بیماری‌های نورودژنراتیو، در ابتدا ترجیحاً نواحی خاصی از مغز را مبتلا می‌کنند و سایر نواحی در مراحل بعدی سیر بیماری درگیر می‌شوند. این فرآیند در حال تحول می‌تواند فنوتیپ بیماری را در طی زمان تغییر دهد. مثلاً در بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون که در ابتدا دچار اختلالات حرکتی هستند، نقایص شناختی نیز پدیدار می‌شود.
- بسیاری از بیماری‌های نورودژنراتیو با تجمعات پروتئینی مختلف همراهند که شاه‌علامت آسیب‌شناختی آنها محسوب می‌شوند. معلوم نیست که آیا این انکلوژیون‌ها و رسوبات مشخص، واسطه‌های اصلی دژنراسیون سلولی هستند یا خیر. اشکال خانوادگی این بیماری‌ها با جهش‌هایی در ژن‌های کدکننده این پروتئین‌ها یا کنترل‌کننده متابولیسم آنها همراهی دارند.

تومورها

بروز سالانه تومورهای CNS از ۱۰ تا ۱۷ در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر در مورد تومورهای داخل جمجمه‌ای و ۱ تا ۲ در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر برای تومورهای داخل نخاعی متغیر است. حدود ۱ تا ۳٪ آنها

آناتومیک و ویژگی‌های بالینی مشخصی دارند.

آستروسیتوم منتشر

آستروسیتوم منتشر حدود ۸۰٪ گلیوم‌های بالغین را شامل می‌شود. آنها معمولاً در دهه‌های چهار تا شش دیده می‌شوند و معمولاً نیمکره‌های مغزی را مبتلا می‌کنند. شایع‌ترین علائم و نشانه‌های آنها عبارتند از تشنج، سردرد و نقایص عصبی موضعی مرتبط با جایگاه تشریحی ابتلا. این تومورها طیفی از تمایز بافت‌شناسی را نشان می‌دهند که با سیر بالینی و پیش‌آگهی آنها مرتبط است. آنها را براساس ویژگی‌های بافت‌شناسی به سه گروه تقسیم می‌کنند: آستروسیتوم خوب تمایز یافته (درجه II/IV)، آستروسیتوم آناپلاستیک (درجه III/IV) و گلیوبلاستوم (درجه IV/IV) که با افزایش درجه پیش‌آگهی بدتر می‌شود.

آستروسیتوم با تمایز خوب، ممکن است برای چند سال وضعیت ثابتی داشته باشد ولی از یک مرحله زمانی شروع به پیشرفت می‌کند. متوسط بقای بیماران بیش از ۵ سال می‌باشد. در نهایت بیماران وارد مرحله بدتر شدن سریع علائم بالینی می‌شوند که معمولاً با حضور نمای آناپلاستیک و رشد سریع‌تر تومور همراه است. در بسیاری از بیماران از ابتدا گلیوبلاستوم وجود دارد. چنانچه ویژگی‌های بافت‌شناسی گلیوبلاستوم ظاهر شود، پیش‌آگهی بسیار ضعیف خواهد بود. با کمک درمان (برداشتن تومور، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی) بقای متوسط تنها ۱۵ ماه است.

آستروسیتوم‌ها با انواعی از جهش‌های اکتسابی همراهی دارند که در چندین مسیر مهم تجمع یافته‌اند. در گلیوبلاستوم، جهش‌های «فقدان عملکرد» در مسیرهای سرکوب‌کننده تومور P53 و Rb و نیز جهش‌های «کسب عملکرد» در مسیرهای انکوژنی PI3K نقش محوری در ایجاد تومور دارند. جالب اینکه جهش‌های تغییردهنده فعالیت آنزیمی دو ایزوفرم آنزیم متابولیک ایزوسیترات دهیدروژناز (IDH1 و IDH2) در آستروسیت‌های درجه پایین شایعند. در نتیجه رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای شکل جهش یافته IDH1 یک وسیله تشخیصی مهم در ارزیابی نمونه‌های بیوپسی از نظر وجود آستروسیتوم درجه پایین محسوب می‌شود.

ریخت‌شناسی

آستروسیتوم‌های خوب تمایز یافته، تومورهایی ارتشاحی، خاکستری با حدود نامشخص می‌باشند که گسترش یافته و بدون ایجاد توده باعث تغییر شکل مغز مورد تهاجم می‌شوند (شکل ۲۲-۲۸A). ارتشاح، معمولاً فراتر از حاشیه‌های قابل

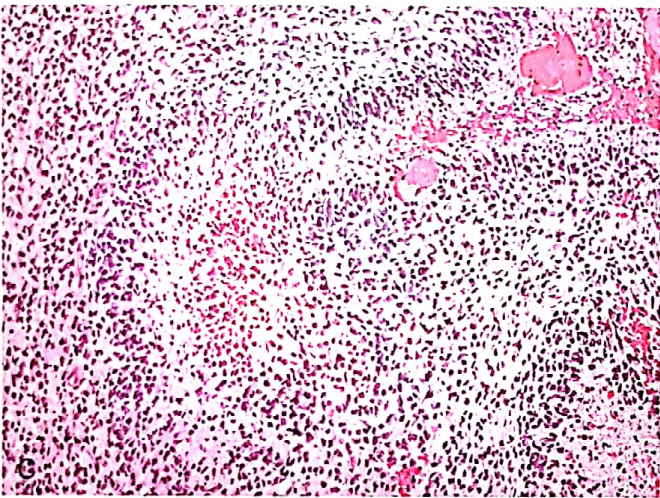
دیدن می‌باشد. سطح برش تومور یا سفت است یا شل و ژلاتینی. ممکن است دژنراسیون کیستی وجود داشته باشد. مشخصه گلیوبلاستوم تفاوت ظاهر تومور در مناطق مختلف آن است (شکل ۲۲-۲۸B). بعضی نقاط سفید و سفت بوده و بعضی جاها نرم و زرد رنگ می‌باشد (به دلیل نکروز بافت) و مناطقی که دارای دژنراسیون کیستی و خونریزی می‌باشند نیز دیده می‌شوند.

مشخصات آستروسیتوم‌های خوب تمایز یافته عبارتند از: افزایش خفیف تا متوسط تعداد هسته‌های سلول‌های گلیال، پلئومورفیسم هسته‌ای تا حدی متغیر و شبکه درهم فرورفته‌ای از زواید سلولی آستروسیتی ظریف و GFAP (پروتئین اسیدی فیبریلاری گلیال) مثبت که به بافت زمینه‌ای ظاهر رشته‌ای می‌دهد. منطقه بینابینی بافت نئوپلاستیک و طبیعی ناواضح است و سلول‌های توموری ممکن است تا چندین سانتی‌متر دورتر از ضایعه به بافت طبیعی نفوذ کنند. آستروسیتوم‌های آناپلاستیک دارای مناطق سلولی متراکم‌تر و پلئومورفیسم هسته‌ای بیشتری می‌باشند. اشکال میتوزی حضور دارند. گلیوبلاستوم ظاهر بافت‌شناسی مشابه آستروسیتوم آناپلاستیک به همراه نکروز (معمولاً با قرارگیری هسته‌ها به صورت نردبانی^(۱)) یا تکثیر عروقی دارد (شکل ۲۲-۲۸C).

آستروسیتوم پیلوسیتی

آستروسیتوم‌های پیلوسیتی تومورهای نسبتاً خوش‌خیمی هستند که معمولاً در کودکان و بالغین جوان دیده می‌شوند. این تومورها اغلب در مخچه یافت می‌گردند ولی ممکن است بطن سوم، مسیرهای بینایی، طناب نخاعی و گاه نیمکره‌های مغز را نیز درگیر کنند. معمولاً یک کیست به همراه تومور وجود دارد و عود علامت‌دار ضایعاتی که به صورت ناکامل برداشته شده‌اند بیشتر به صورت بزرگ‌شدن کیست می‌باشد تا رشد اجزاء توپر آن. تومورهایی که هیپوتالاموس را درگیر می‌کنند چون به طور کامل قابل برداشت نیستند، عمدتاً مسئله‌ساز می‌شوند. نسبت بالایی از آستروسیتوم‌های پیلوسیتی، جهش‌های فعال‌کننده در سرین - ترئونین کیناز BRAF دارند. این جهش‌ها یا به صورت یک جهش نقطه‌ای خاص (V600E) است که در بسیاری از سرطان‌های دیگر هم دیده می‌شود (فصل ۵) و یا به طور شایع‌تر به صورت یک دوپلیکاسیون نسبی دنباله می‌باشد. جهش در IDH1 و IDH2 (که در آستروسیتوم‌های منتشر

1- pseudopalisading



شکل ۲۸-۲۲. آستروسیتوم. (A) آستروسیتوم درجه پایین به صورت اتساع ماده سفید نیمکره چپ مغز و افزایش ضخامت جسم پینه‌ای^(۱) و فورنیکس‌ها دیده می‌شود. (B) گلیوبلاستوم به صورت یک توده نکروزه، خونریزی دهنده و ارتشاحی دیده می‌شود. (C) گلیوبلاستوم یک تومور سلولی متراکم همراه با نکروز و حالت نردبانی کاذب هسته سلول‌های توموری می‌باشد.

الیگودندروگلیوم

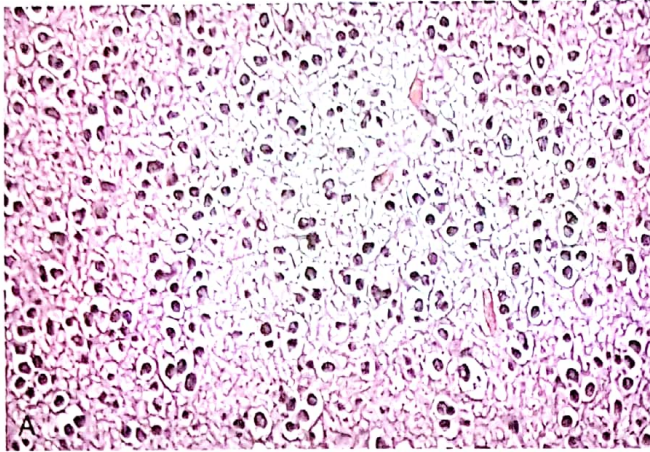
این تومورها حدود ۵ تا ۱۵ درصد گلیوم‌ها را تشکیل داده و در دهه‌های چهار و پنج زندگی شایع‌تر می‌باشند. بیمار ممکن است چندین سال پیش از آن مشکلات عصبی (اغلب به صورت تشنج)، داشته باشد. ضایعات اغلب در نیمکره‌های مغزی یافت می‌شوند و عمدتاً در لوب‌های پیشانی و گیجگاهی قرار دارند. مبتلایان به الیگودندروگلیوم در مقایسه با آستروسیتوم با درجه مشابه پیش‌آگهی بهتری دارند. درمان با کمک جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی متوسط بقای ۱۰ تا ۲۰ سال را برای الیگودندروگلیوم‌های خوب تمایز یافته (درجه WHO II) و ۵ تا ۱۰ سال را برای الیگودندروگلیوم‌های آناپلاستیک (درجه WHO III) فراهم می‌آورد. شایع‌ترین یافته ژنتیکی حذف در

درجه پایین شایع است) در تومورهای پیلوسیتی مشاهده نمی‌شود. این اختلافات ژنتیکی این آستروسیتوم‌ها را در دو گروه تشخیصی مجزا قرار می‌دهد.

ریخت‌شناسی

آستروسیتوم پیلوسیتی اغلب کیستی بوده و دارای یک ندول جداری در دیواره کیست می‌باشد. در صورت توپر بودن معمولاً ضایعه‌ای با حدود مشخص است. تومور از سلول‌های دوقطبی با زواید طویل و نازک «مویی‌شکل» که از نظر GFAP مثبت هستند، تشکیل شده است. رشته‌های رزنتال، اجسام گرانولر اتوزینوفیلی و کیست‌های کوچک اغلب وجود دارند. نکروز و میتوز نادر است.

1- corpus callosum



شکل ۲۲-۲۹. سایر گلیوم‌ها. (A) سلول‌های توموری الیگودندروگلیوم هسته‌های گردی دارند که اغلب دارای یک هاله سیتوپلاسمی می‌باشد. عروق خونی موجود در زمینه ظریف بوده و نمای درهم پیچیده‌ای ایجاد می‌کنند. (B) نمای میکروسکوپی اپاندیموم.

گروه سنی می‌باشند. در بالغین، طناب نخاعی، شایع‌ترین جای آنهاست. تومورهای این قسمت مخصوصاً در جریان نوروفیروماتوز نوع ۲ (فصل ۲۱) دیده می‌شوند. سرنوشت بالینی اپاندیموم‌های نخاعی و فوق چادرینه‌ای که به صورت کامل برداشته شده‌اند بهتر از مواردی است که در حفره خلفی قرار دارند.

ریخت‌شناسی

اپاندیموم‌های موجود در بطن چهارم به طور نمادین به صورت توده‌های توپر یا پایپلی بوده که از کف بطن گسترش یافته‌اند. این تومورها از سلول‌هایی با هسته‌های منظم، گرد تا بیضی با کروماتین گرانولر فراوان تشکیل شده‌اند. در بین هسته‌ها، زمینه متراکم رشته‌ای متغیری وجود دارد. سلول‌های توموری می‌توانند ساختمان‌های طولیل یا گردی تشکیل دهند (روزت‌ها، مجاری) که مشابه مجرای اپاندیمی جنینی بوده و زواید ظریف و بلندی به درون مجرای آن گسترش یافته است (شکل ۲۲-۲۹B). **روزت‌های کاذب دور عروقی** به طور شایع‌تری دیده می‌شوند که در آنها سلول‌های توموری در اطراف رگ‌ها قرار گرفته و دارای یک ناحیه بینابینی حاوی زواید ظریف اپاندیمی می‌باشند. در اپاندیموم‌های آناپلاستیک افزایش تراکم سلولی، میزان میتوز بالا، نکروز و تمایز اپاندیمی کمتر، دیده می‌شود.

کروموزوم‌های 1p و 19q می‌باشد که این تغییرات همراه با هم رخ می‌دهند. تومورهایی که دارای حذف در 1p و 19q هستند معمولاً به شیمی‌درمانی و پرتودرمانی به خوبی پاسخ می‌دهند.

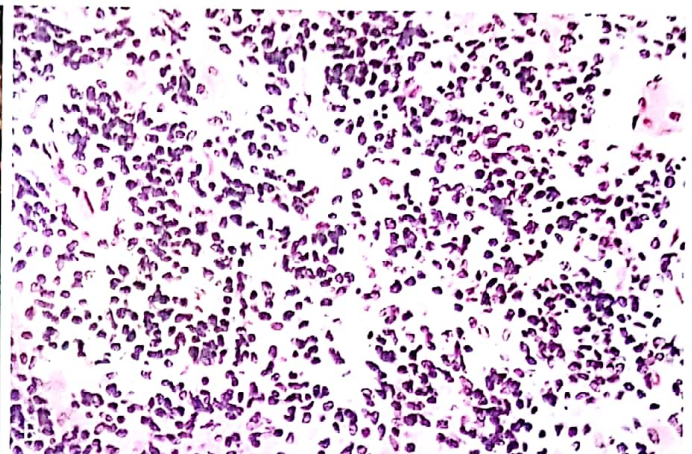
ریخت‌شناسی

الیگودندروگلیوم‌های خوب تمایز یافته (درجه WHO II/IV) تومورهایی ارتشاحی و به صورت توده‌های خاکستری و ژلاتینی هستند که ممکن است دارای کیست، خونریزی موضعی و کانون‌های آهکی^(۱) باشند. در بررسی میکروسکوپی، تومور از صفحات سلول‌های منظم با هسته‌های کروی حاوی کروماتین گرانولر ظریف (مشابه الیگودندروسیت‌های طبیعی) تشکیل شده که به وسیله هاله شفاف از سیتوپلاسم احاطه شده‌اند (شکل ۲۲-۲۹A). تومور معمولاً حاوی شبکه ظریفی از مویرگ‌های آناسوموزدهنده می‌باشد. آهکی شدن در حدود ۹۰٪ این تومورها دیده می‌شود و از کانون‌های میکروسکوپی تا رسوبات وسیع متغیر می‌باشد. فعالیت میتوزی به سختی یافت می‌شود. الیگودندروگلیوم آناپلاستیک (درجه WHO III/IV) زیرگروهی مهاجم‌تر است که تراکم سلولی، آناپلازی هسته‌ای، فعالیت میتوزی بالاتری دارد.

اپاندیموم

اپاندیموم‌ها اغلب از سیستم بطنی مفروش شده با اپاندیم و نیز مجرای مرکزی طناب نخاعی منشأ می‌گیرند. در طی دو دهه اول زندگی، آنها به طور معمول در نزدیکی بطن چهارم دیده می‌شوند و مسئول ۵ تا ۱۰ درصد تومورهای اولیه مغز در این

1- calcification



شکل ۳۰-۲۲. مدولوبلاستوم. (A) در برش سائیتال مغز، مدولوبلاستومی که قسمت فوقانی مخچه را در خط وسط تخریب کرده، دیده می‌شود. (B) نمای میکروسکوپی مدولوبلاستوم.

گرد" ابتدایی را دارند و شبیه به سلول‌های پیش‌ساز طبیعی در CNS در حال تکامل می‌باشند. تمایز آنها اغلب محدود است ولی ممکن است به سمت رده‌های مختلف پیش برود. شایع‌ترین آنها مدولوبلاستوم است که حدود ۲۰٪ تومورهای مغزی در کودکان را تشکیل می‌دهد.

مدولوبلاستوم

مدولوبلاستوم اغلب در کودکان و منحصراً در مخچه دیده می‌شود. نشانگرهای نورونی و گلیال تقریباً همیشه و حداقل به میزان محدودی بیان می‌شوند. این تومور به شدت بدخیم و پیش‌آگهی بیماران درمان نشده وخیم است. با این وجود مدولوبلاستوم نسبت به اشعه بسیار حساس می‌باشد. به دنبال برداشتن کامل تومور، شیمی‌درمانی و پرتوتابی، میزان بقای ۵ ساله به ۷۵٪ می‌رسد. تومورهایی با بافت‌شناسی مشابه و تمایز بسیار کم در سایر نقاط سیستم عصبی نیز یافت می‌شوند که تومورهای نورواکتودرمال اولیه (PNETs) نامیده می‌شوند.

ریخت‌شناسی

در کودکان، مدولوبلاستوم‌ها در خط وسط مخچه قرار دارند و تومورهای جانبی بیشتر در بالغین دیده می‌شوند. تومور، اغلب حدود مشخصی داشته، خاکستری و شکننده است و ممکن است به سطح چین‌های مخچه گسترش یافته و لپتومنژ را نیز مبتلا نماید (شکل A ۳۰-۲۲). مدولوبلاستوم بسیار پرسلول است و دارای صفحاتی از سلول‌های آناپلاستیک («آبی کوچک») می‌باشد (شکل B ۳۰-۲۲). سلول‌های تومور کوچک بوده و سیتوپلاسم مختصر و

تومورهای نورونی

نوروسیتوم مرکزی یک نئوپلاسم با درجه پایین بوده که درون یا در مجاورت سیستم بطنی یافت می‌شود (معمولاً بطن سوم یا بطن‌های طرفی) و با حضور هسته‌های گرد و یک شکل با پراکندگی یکنواخت و اغلب جزایر نورویلی مشخص می‌شوند. گانگلیوگلیوم‌ها تومورهایی متشکل از اجزاء گلیال (معمولاً یک آستروسیتوم درجه پایین) و نورون‌های ظاهراً بالغ می‌باشند. بیشتر این تومورها رشد آهسته‌ای دارند، ولی گاهی اوقات اجزاء گلیال کاملاً آناپلاستیک شده و باعث پیشرفت سریع بیماری می‌شوند. این ضایعات اغلب با تشنج خود را نشان می‌دهند. تومور نورواپیتلیال دیس‌امبریوپلاستیک یک تومور منحصر به فرد و درجه پایین در دوران کودکی است که رشد آهسته‌ای داشته و بعد از برداشتن پیش‌آگهی نسبتاً خوبی دارد. این تومور اغلب به صورت یک اختلال تشنجی خود را نشان می‌دهد. این تومورها معمولاً در قسمت سطحی لوب گیجگاهی قرار گرفته و از سلول‌های گرد کوچک به شکل نورون‌هایی که به صورت ستونی و در اطراف یک هسته مرکزی متشکل از زواید آرایش یافته‌اند، تشکیل شده‌اند. این ضایعات ندول‌های متعدد و مجزایی داخل قشر مغز ایجاد می‌کنند که دارای یک زمینه میگزوئید می‌باشند. «نورون‌های شناور» خوب تمایز یافته درون مایع میگزوئید غنی از موکوپلی‌ساکارید قرار دارند.

نئوپلاسم‌های جنینی (ابتدایی)

بعضی تومورها با منشأ نورواکتودرمال نمای "سلول‌های کوچک

می‌نماید. در صورتی که این حالت اتفاق بیفتد، تومور معمولاً درون CSF مشاهده می‌شود و مننژها را نیز درگیر کرده است.

ریخت‌شناسی

ضایعات اغلب ساختمان‌های خاکستری عمقی و نیز ماده سفید و قشر مغز را مبتلا می‌کنند. انتشار دور بطنی شایع است. تومورها در مقایسه با نئوپلاسم‌های گلیال حدود مشخص‌تری داشته ولی به اندازه متاستازها مجزا نمی‌باشند. تومورهای مرتبط با EBV اغلب حاوی مناطق وسیعی از نکروز می‌باشند. تومورها تقریباً همیشه از نوع لنفوم سلول B بزرگ مهاجم می‌باشند، هر چند که سایر انواع بافت‌شناسی نیز دیده می‌شوند (فصل ۱۱). از نظر میکروسکوپی، سلول‌های بدخیم در اطراف رگ‌های خونی تجمع یافته و به پارانشیم مغز اطراف ارتشاح می‌یابند.

تومورهای سلول زایا

تومورهای اولیه سلول زایای مغز در طول خط وسط، معمولاً در مناطق فوق زینی و پینه‌آل روی می‌دهند. آنها مسئول ۰/۲ تا ۱ درصد تومورهای مغز در نژاد اروپایی و ۱۰٪ تومورهای مغزی در ژاپنی‌ها می‌باشند. همچنین این‌ها تومورهای افراد جوان بوده و ۹۰٪ آنها در ۲ دهه اول زندگی رخ می‌دهد. تومورهای سلول زایای ناحیه پینه‌آل در مردان شیوع بسیار بیشتری دارد. شایع‌ترین تومور اولیه سلول زایای CNS، ژرمینوم نام دارد که بسیار شبیه سمینوم بیضه است (فصل ۱۷).

درگیری ثانویه CNS به وسیله یک تومور سلول زایای گنادی متاستاتیک نیز ممکن است رخ دهد.

مننژیوم‌ها

مننژیوم‌ها عمدتاً تومورهای خوش‌خیمی هستند که از سلول‌های مننگوتلیال عنکبوتیه منشأ می‌گیرند. این تومورها اغلب در بالغین رخ داده و معمولاً به سخت‌شامه متصل هستند. مننژیوم‌ها را می‌توان در طول تمام سطوح خارجی مغز همچنین درون سیستم بطنی (که در آنجا از سلول‌های استرومای عنکبوتیه شبکه کوروئید منشأ می‌گیرند) یافت. آنها اغلب به دنبال علائم مبهم غیر موضعی یا علائم موضعی به دلیل فشرده‌شدن مغز زیرین مورد توجه قرار می‌گیرند. گرچه اکثر مننژیوم‌ها به راحتی از مغز زیرین جدا می‌شوند، برخی از تومورها در مغز ارتشاح یافته و این ویژگی آنها با افزایش خطر عود همراه است. پیش‌آگهی کلی توسط اندازه و محل ضایعه، دسترسی جراحی به آن و درجه

هسته‌های پررنگ دارند. میتوز به فراوانی دیده می‌شود. اغلب تمایز نورونی کانونی، به شکل روزت‌های هومر رایت یا نوروبلاستیک مشاهده می‌شود که بسیار شبیه روزت‌های مشاهده شده در نوروبلاستوم است. این روزت‌ها با قرارگیری سلول‌های توموری اولیه در اطراف نوروپیل مرکزی (ماده ظریف صورتی رنگ که از زواید نورونی تشکیل شده است) مشخص می‌شوند.

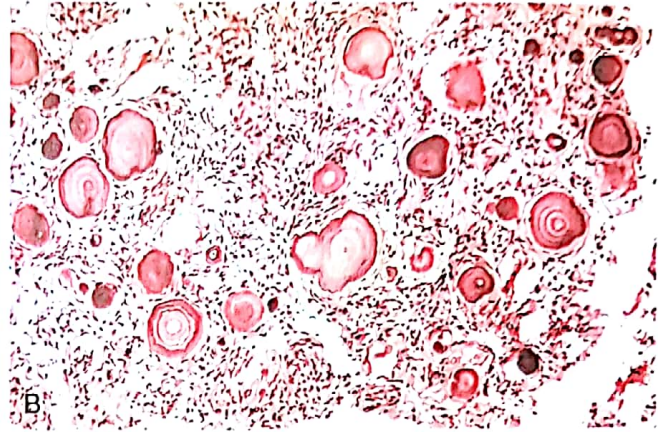
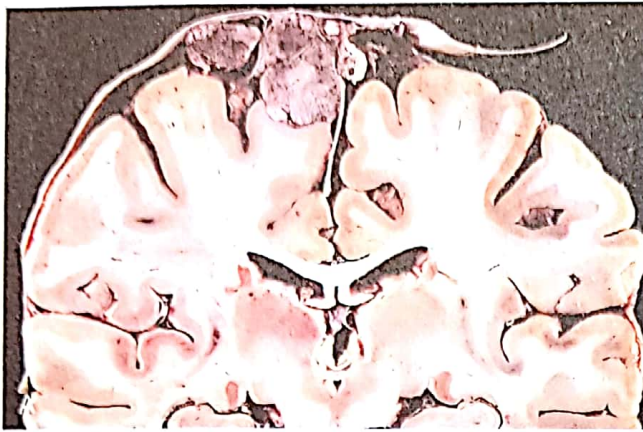
بررسی ژنتیکی مدولوبلاستوم مشخص کرده است که تومورهای مشابه از نظر ریخت‌شناسی، تغییرات متفاوتی را نشان می‌دهند و بین جهش‌های زمینه‌ای و پیامد تومور ارتباط وجود دارد. در کل، تومورهای دچار تقویت MYC، پیامد ناگواری دارند در حالی که تومورهای مرتبط با جهش در ژن‌های مسیر پیام‌رسانی WNT سیر مطلوب‌تری را طی می‌کنند. بسیاری از تومورها جهش‌هایی دارند که مسیر sonic hedgehog (shh) را فعال می‌کنند. این مسیر نقشی مهم در تومورزایی ایفا می‌کند ولی ارتباط آن با پیامد تومور مشخص نیست. از این اختلافات ژنتیکی در طبقه‌بندی بیماران به گروه‌های خطر مختلف و جهت هدایت درمان استفاده می‌شود. به طور ایده‌آل بهتر است از پرتودرمانی CNS در بیماران جوان اجتناب شود. امید است درمان‌های جدید که محصولات ژن‌های جهش یافته را هدف قرار می‌دهند، ما را در رسیدن به این هدف یاری نمایند.

سایر تومورهای پارانشیمی

لنفوم اولیه دستگاه عصبی مرکزی

لنفوم اولیه CNS که اغلب به صورت لنفوم سلول B بزرگ منتشر رخ می‌دهد، و حدود ۲٪ لنفوم‌های خارج غده‌ای و ۱٪ تومورهای داخل جمجمه را شامل می‌شود و شایع‌ترین نئوپلاسم CNS در مبتلایان به نقص ایمنی می‌باشد. در این افراد تقریباً تمامی تومورها برای ویروس انکوژن اِشتاین - بار مثبت هستند. در افراد بدون نقص ایمنی، طیف سنی بسیار گسترده است و بروز بیماری بعد از ۶۰ سالگی افزایش می‌یابد. صرف‌نظر از شرایط بالینی، لنفوم اولیه مغز در مقایسه با لنفوم‌های محیطی یک بیماری مهاجم با پاسخ نسبتاً ضعیف به شیمی‌درمانی می‌باشد.

در مبتلایان به لنفوم اولیه مغزی اغلب ندول‌های متعدد توموری درون پارانشیم مغز وجود دارد. در حالی که درگیری خارج از CNS یک عارضه نادر و دیررس می‌باشد. لنفومی که از خارج CNS منشأ می‌گیرد، بندرت پارانشیم مغز را مبتلا



شکل ۲۲-۳۱. مننژیوم. (A) مننژیوم چند لوبی پاراسازیتال که به سخت شامه متصل بوده و مغز زیرین را تحت فشار قرار می دهد. (B) مننژیوم با الگوی رشد سلولی گردبادی و اجسام پساموم.

نماهای بافت شناسی خاص (هستک برجسته، افزایش سلولاریته، رشد فاقد طرح) مشخص می شوند و معمولاً میزان میتوز بالایی دارند. این تومورها رشد موضعی تهاجمی تری داشته و میزان عود بالاتری دارند. آنها ممکن است به درمان هایی علاوه بر جراحی نیاز داشته باشند.

مننژیوم های آناپلاستیک (بدخیم) (درجه WHO III/IV) تومورهای بسیار مهاجمی هستند که ممکن است شبیه سارکوم یا کارسینوم درجه بالا باشند. البته معمولاً دارای شواهد بافت شناسی هستند که دلالت بر منشأ سلولی مننگوتلیال دارد.

بافت شناسی آن مشخص می شود. در صورتی که مننژیوم های متعدد مخصوصاً همراه با شوانوم های عصب هشت یا تومورهای گلیال وجود داشته باشند، یک تشخیص محتمل، نوروفیبروماتوز نوع ۲ (NF2) است (فصل ۲۱). حدود نیمی از مننژیوم ها بدون همراهی با NF2 نیز دارای جهش «فقدان عملکرد» در ژن سرکوب کننده تومور NF2 در بازوی بلند کروموزوم ۲۲ (22q) می باشند. این جهش ها در تمام درجات مننژیوم یافت می شوند و این مسئله را مطرح می کنند که آنها در آغازشدن تومور نقش دارند. جهش در NF2 در تومورهایی که طرح رشد خاصی دارند (فیبروبلاستیک، بینابینی و پسامومایی) شایع تر است.

تومورهای متاستاتیک

ضایعات متاستاتیک (اغلب کارسینومها) مسئول یک چهارم تا نیمی از تومورهای داخل جمجمه می باشند. جایگاه های شایع تومور اولیه عبارتند از ریه، پستان، پوست (ملانوم)، کلیه و مجرای گوارشی که روی هم رفته حدود ۸۰٪ تمام متاستازها را دربر می گیرند. متاستازها توده هایی با حدود مشخص، اغلب در محل اتصال ماده سفید و خاکستری ایجاد می کنند و باعث القاء ادم می شوند (شکل ۲۲-۳۲). در زیر میکروسکوپ نیز حد فاصل تومور با پارانشیم مغز و با گلیوز واکنشی اطراف تومور، کاملاً مشخص می باشد.

علاوه بر اثرات مستقیم و موضعی متاستازها، سندرم های پارانتوپلاستیک نیز باعث ابتلای دستگاه عصبی محیطی و

ریخت شناسی

مننژیوم ها (درجه WHO I/IV) به صورت توده هایی با حدود مشخص و متصل به سخت شامه رشد می کنند که مغز زیر خود را تحت فشار قرار داده ولی به آن تهاجم نمی نمایند (شکل ۲۲-۳۱A). آنها ممکن است به داخل استخوان رویی نیز گسترش پیدا کنند. طرح های بافت شناسی مختلفی در مننژیوم ها یافت می شود که عبارتند از: نوع سن سیشیال، که در آن سلول ها به صورت دسته های پیچیده در گروه های متراکمی بدون غشاء سلولی قابل دیدن قرار گرفته اند، نوع فیبروبلاستی با سلول های طویل و رسوب فراوان کلاژن در بین آنها، نوع بینابینی^(۱) که دارای نماهای مشترک نوع سن سیشیال و فیبروبلاستی می باشد. نوع پسامومایی^(۲) که دارای اجسام پسامومای فراوانی است (شکل ۲۲-۳۱B) و نوع ترشخی که دارای ترشحات انوزینوفیل PAS مثبت غده مانند به نام اجسام پسامومای کاذب می باشد.

مننژیوم های آتیپیک (درجه WHO II/IV) با حضور

1- transitional

2- psammomatous

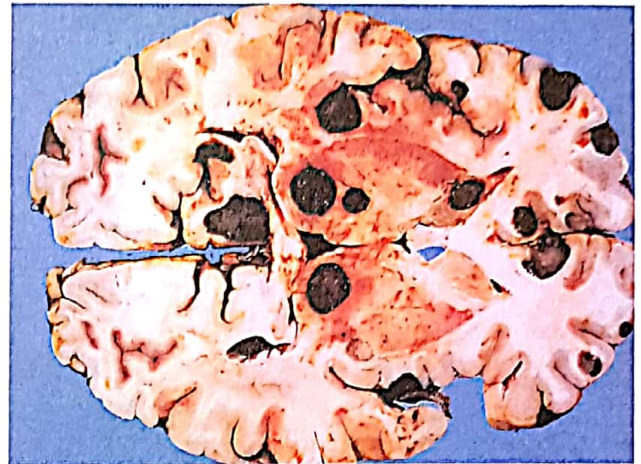
ویژه دستگاه عصبی مرکزی را درگیر می‌کنند. سندرم‌های خانوادگی که با تومورهای سیستم اعصاب محیطی همراهند در فصل ۲۱ مورد بحث قرار گرفته‌اند.

توبروس اسکلروز

توبروس اسکلروز (TSC) یک سندرم اتوزومی غالب است که با ایجاد هامارتوم‌ها و نئوپلاسم‌های خوش‌خیم در مغز و سایر بافت‌ها مشخص می‌شود. هامارتوم‌های CNS متشکل از انواع توده‌های قشری و هامارتوم‌های زیر اپاندیمی می‌باشند که یکی از اشکال بزرگتر و برجسته آنها آستروسیتوم سلول غول‌آسای زیراپاندیمی^(۱) نامیده می‌شود. آنها به دلیل نزدیک بودن به سوراخ مونرو، معمولاً به صورت حاد با هیدروسفالی انسدادی تظاهر می‌کنند و نیاز به دخالت جراحی و/یا درمان با یک مهارکننده mTOR دارند (قسمت بعد را ببینید). تشنج همراه با توده‌های قشری مشاهده شده و به سختی با داروهای ضد صرع کنترل می‌شود. ضایعات خارج مغزی عبارتند از آنژیومیولیپوم‌های کلیوی، هامارتوم‌های گلیال شبکه‌ای، لنفانژیومیوماتوز ریوی و رابدومیوم‌های قلبی. کیست‌ها نیز ممکن است در نقاط مختلف مثل کلیه، کبد و پانکراس یافت شوند. ضایعات جلدی به صورت آنژیوفیروم، افزایش ضخامت چرمی شکل به صورت لکه‌های محدود (لکه‌های شاگرین^(۲))، نواحی هیپوپیگمانته (لکه‌های برگ زبان گنجشک^(۳)) و فیبروم‌های زیر ناخن می‌باشند. TSC به دلیل تخریب TSC1 (کدکننده هامارتین) یا TSC2 (کدکننده توبرین) ایجاد می‌شود. این دو پروتئین TSC یک کمپلکس دیمری را می‌سازند که در تنظیم منفی mTOR (کینازی که وضعیت تغذیه‌ای سلول را "حس" کرده و متابولیسم سلولی را تنظیم می‌کند) نقش دارد. فقدان هر یک از این دو پروتئین باعث افزایش فعالیت mTOR و اختلال در پیام‌رسانی تغذیه‌ای شده و رشد سلول را افزایش می‌دهد.

ریخت‌شناسی

هامارتوم‌های قشری سفت‌تر از قشر طبیعی مغز هستند و ظاهری شبیه سیب‌زمینی دارند و به همین دلیل "توبر" نامیده می‌شوند. آنها از نورون‌های بزرگی که به صورت اتفاقی قرار گرفته‌اند تشکیل شده و فاقد ساختار لایه لایه طبیعی قشر مغز می‌باشند. این سلول‌ها ممکن است مجموعه‌ای از نمایان نورونی و سلول‌های گلیال را نشان دهند. آنها هسته‌های وزیکولار بزرگ حاوی هستک دارند (مشابه نورون‌ها) و دارای سیتوپلاسم آنژیونوفیلی فراوانی (شبیه



شکل ۳۲-۲۲. ملانوم متاستاتیک. ضایعات متاستاتیک از نظر ظاهر با بیشتر تومورهای اولیه CNS متفاوت هستند، زیرا آنها چندکانونی بوده و حدود کاملاً مشخصی دارند. رنگ تیره ندول‌های توموری در این نمونه ناشی از وجود ملانین است.

مرکزی شده که گاهی اوقات علایم آن قبل از شناسایی بالینی نئوپلاسم ظاهر می‌شوند. بسیاری از بیماران مبتلا به سندرم‌های پارانتیوپلاستیک (البته نه همه آنها) آنتی‌بادی‌هایی علیه آنتی‌ژن‌های تومور تولید می‌کنند. برخی از شایع‌ترین طرح‌ها عبارتند از:

- دژنراسانس تحت حاد مخچه که سبب آتاکسی همراه با تخریب سلول‌های پورکنز، گلیوز و یک ارتشاح التهابی خفیف می‌شود.
- انسفالیت لیمبیک که باعث یک دمانس تحت حاد، ارتشاح سلول‌های التهابی در اطراف عروق، ندول‌های میکروگلیال، درجاتی از فقدان نورون‌ها و گلیوز می‌شود و همگی در قسمت میانی لوب تمپورال رخ می‌دهند.
- نوروپاتی حسی تحت حاد که منجر به تغییر احساس درد و از بین رفتن نورون‌های حسی در گانگلیون‌های ریشه پشتی همراه با التهاب می‌شود.
- سندرم بروز سریع سایکوز، کاتاتونی، صرع و کما که با تراژوم تخمدانی و آنتی‌بادی‌هایی علیه گیرنده N متیل D اسپاراتات همراه می‌باشد.

سندرم‌های توموری خانوادگی

بعضی سندرم‌های ارثی که در اثر جهش‌هایی در ژن‌های مختلف سرکوب کننده تومور ایجاد می‌شوند با افزایش خطر انواع خاصی از سرطان‌ها همراهند. مواردی که در اینجا بحث می‌شوند به

1- subependymal giant cell astrocytoma

2- Shagreen patches

3- ash leaf patches

خلاصه

تومورهای دستگاه عصبی مرکزی

- تومورهای CNS ممکن است از سلولهای پوششهای بافت عصبی (مننژیومها)، سلولهای مغز (گلیومها، تومورهای نورونی، تومورهای شبکه کوروتید) و یا سایر جمعیتهای سلولی موجود در CNS (لنفوم اولیه CNS، تومورهای سلول زایا) منشأ بگیرند. این تومورها ممکن است از جای دیگر بدن نیز به دستگاه عصبی انتشار یابند (متاستازها).
- حتی تومورهای خوش خیم یا درجه پایین نیز به دلیل جایگاهشان در مغز ممکن است سرانجام بالینی بدی داشته باشند.
- انواع مختلف تومور، نواحی خاصی از مغز را درگیر می کنند (مثلاً مدولوبلاستوم در مخچه و نوروسیتوم مرکزی در جایگاه داخل بطنی) و نیز گروههای سنی خاصی را مبتلا می نمایند (مدولوبلاستوم و آستروسیتوم پیلوسیتی در گروه سنی اطفال و گلیوبلاستوم و لنفوم در بیماران مسن تر).
- تومورهای گلیال به طور کلی به انواع آستروسیتوم، الیگودندروگلیوم و اپاندیموم تقسیم می شوند. شدت بدخیمی تومور با افزایش آناپلازی سلولی، تراکم سلولی، نکروز و فعالیت میتوزی افزایش می یابد.
- انتشار متاستاتیک تومورهای مغزی به سایر نقاط بدن بندرت دیده می شود ولی مغز به همان اندازه در برابر انتشار تومورهای سایر نقاط بدن محافظت نمی شود. کارسینومها بیش از سایر تومورهای سیستمیک به دستگاه عصبی متاستاز می دهند.

آستروسیت های جمیستوسی (می باشند. سلول های غیرطبیعی مشابهی در ندول های زیر اپاندیمی دیده می شوند. در این مناطق دستجات سلول های شبه آستروسیتی بزرگ در زیر سطح بطن ها وجود دارند.

بیماری فون - هیپل - لیندو

در این اختلال اتوزومی غالب مبتلایان دچار همانژیوبلاستوم هایی درون نیمکره های مخچه، شبکیه و با شیوع کمتر ساقه مغز، طناب نخاعی و ریشه اعصاب می شوند. بیماران همچنین ممکن است کیست هایی در پانکراس، کبد و کلیه داشته و نیز احتمال ایجاد کارسینوم سلول کلیوی در آنها بالاتر است. میزان بروز بیماری ۱ مورد در هر ۳۰,۰۰۰ تا ۴۰,۰۰۰ نفر می باشد. درمان این بیماری شامل درمان نئوپلاسم های علامت دار به صورت برداشتن جراحی تومورهای مخچه ای و برداشت با لیزر در مورد تومورهای شبکیه می باشد. ژن مبتلا، ژن سرکوبگر تومور VHL است. این ژن پروتئینی را کد می کند که قسمتی از مجموعه یوبیکیتین - لیگاز می باشد و فاکتور رونویسی HIF (فاکتور قابل القا توسط هیپوکسی) را هدف تخریب قرار می دهد. تومورهایی که در افراد مبتلا به بیماری ون - هیپل - لیندو رخ می دهند به طور کلی تمام عملکرد پروتئین VHL را از دست داده اند. در نتیجه این تومورها سطح بالای از HIF را بیان می کنند که باعث بیان VEGF، انواع مختلف عوامل رشد و گاه اریتروپویتین می شود و بنابراین پلی سیتی پارانئوپلاستیک روی می دهد.

ریخت شناسی

همانژیوبلاستوم مویرگی مخچه، تظاهر عصبی اصلی بیماری بوده و یک نئوپلاسم به شدت پرعروق است که به صورت ندول های جداری همراه با یک کیست بزرگ پر از مایع دیده می شود. در بررسی میکروسکوپی، این ضایعات حاوی تعداد زیادی از عروق با دیواره نازک به اندازه مویرگ یا کمی بزرگتر هستند که توسط سلول های استرومایی بینابینی از هم جدا شده اند. این سلول ها دارای سیتوپلاسم غنی از لیپید، واکوئل دار و مختصری (+) PAS می باشند.

مطالب فصل

تومورهای خوش خیم و

پیش بدخیم

ضایعات پوششی خوش خیم و پیش

بدخیم

تومورهای بدخیم اپیدرم

تکثیرهای ملانوسیتی

درماتوزهای عفونی

عفونت‌های باکتریایی

عفونت‌های قارچی

زگیل

بیماری‌های تاولی (بولوز)

پمفیگوس (ولگاریس و فولیاسه)

پمفیگوئید تاولی

درماتیت هرپتی فرم

درماتوزهای التهابی حاد

کهیر

درماتیت اگزمایی حاد

اریتم مولتی فرم

درماتوزهای التهابی مزمن

پسوریازیس

لیکن پلان

لیکن سیمپلکس مزمن

فراهم کردن یک سد فیزیکی در مقابل آزارهای محیطی و ترشح انواع سیتوکاین‌های مؤثر بر ریز محیط سنگفرشی و درمی انجام می‌دهند. درم حاوی لنفوسیت‌های T کمکی $CD4^+$ و سیتوتوکسیک $CD8^+$ می‌باشد. تعدادی از این سلول‌های T با توجه به داشتن گیرنده‌های اختصاصی نظیر آنتی ژن لنفوسیتی پوستی در پوست مستقر می‌شوند. اپیدرم حاوی لنفوسیت‌های داخل اپیدرمی از قبیل سلول‌های $T \delta/\gamma$ می‌باشد که بخشی از سیستم ایمنی ذاتی محسوب می‌شوند. پاسخ‌های ایمنی موضعی با کمک این سلول‌های ایمنی و سایتوکاین‌ها، مسؤول نمای میکروسکوپی و تظاهرات بالینی بیماری‌های التهابی و عفونی پوست می‌باشند.

تأکید این بخش بر قسمت کوچکی از بیماری‌های پوستی شایع و دارای بیماری‌زایی قابل توضیح است. در رابطه با این بیماری‌ها، درک این نکته حائز اهمیت است که روند آسیب‌شناختی بیماری‌های پوستی نیازمند تعامل نزدیک با پزشک (مخصوصاً متخصص پوست) می‌باشد. شرح حال بالینی و نمای ظاهری و توزیع ضایعات که توسط پزشک گزارش شده

بیماری‌های پوستی شایع و متنوعند و از یک آکنه ناراحت کننده تا ملانوم کشنده متغیر هستند. بسیاری از آنها بیماری‌های مربوط به خود پوست هستند ولی تعدادی نیز تظاهرات بیماری‌هایی می‌باشند که بافت‌های بسیاری را درگیر می‌کنند، نظیر لوپوس اریتماتوی سیستمیک یا سندرم‌های ژنتیکی مثل نوروفیبروماتوز. بنابراین، پوست "پنجره‌ای" منحصر به فرد و در دسترس است که از طریق آن می‌توان به مشاهده و تشخیص اختلالات متعدد پرداخت.

پوست فقط یک پوشش محافظتی نیست بلکه یک اندام پیچیده است که در وقایع مولکولی و سلولی دقیقی که برهمکنش‌های بدن با محیط خارج را رهبری می‌کنند به طور فعال مشارکت دارد. پوست دائماً در آنتی‌ژن‌های میکروبی و غیرمیکروبی غوطه‌ور است. این آنتی‌ژن‌ها به وسیله سلول‌های لانگرهانس داخل اپی‌تلیال، فرآوری می‌شوند. این سلول‌ها بار آنتی‌ژنی خود را به غدد لنفاوی ناحیه‌ای حمل کرده و پاسخ‌های ایمنی را آغاز می‌نمایند. سلول‌های سنگفرشی (کراتینوسیت‌ها) در تنظیم هومئوستاز پوست نقش دارند و این کار را از طریق

کیفی کراتین همراه است. لنتیجینو^(۷): طرح خطی تکثیر ملانوسیتها در طول لایه بازال اپیدرم که می تواند یک تغییر واکنشی یا جزئی از یک نئوپلاسم ملانوسیتی باشد. پاپیلوماتوز: برجستگی های سطحی ناشی از هیپرپلازی و بزرگ شدن پای های درم. پاراکراتوز: کراتینیزه شدنی که با باقی ماندن هسته در لایه شاخی مشخص می شود. در غشاهای مخاطی سنگفرشی مثل مخاط گونه پاراکراتوز طبیعی است. اسپونژیوز: ادم بین سلولی در اپیدرم

درماتوزهای التهابی حاد

هزاران نوع از درماتوزهای التهابی وجود دارند که توان تشخیصی با تجربه ترین پزشکان را نیز به چالش می کشند. به طور کلی، ضایعات حاد از چند روز تا چند هفته طول می کشند و با التهاب (که بیشتر از سلولهای تک هسته ای تشکیل شده است تا نوتروفیل ها و به دلیل سیر محدود بالینی آن، حاد نامیده می شود)، ادم و در برخی موارد آسیب اپیدرمی، عروقی یا زیرجلدی مشخص می شوند. برخی ضایعات حاد ممکن است تداوم یابند، و وارد مرحله مزمن شوند، حال آنکه بقیه مشخصاً خودمحدودشونده هستند.

کهیر

کهیر^(۸) یک اختلال شایع است که در اثر دگرانولاسیون موضعی ماست سل ها و در نتیجه افزایش نفوذپذیری عروق بسیار ریز درم به وجود آمده و منجر به ایجاد پلاک های اریتماتوی ادماتوی خارش دار به نام wheal می شود.

پاتوژنز

در اغلب موارد، کهیر در اثر واکنش افزایش حساسیت فوری (نوع I) (فصل ۴) ایجاد می شود که طی آن آنتی ژن ها با اتصال به ایمونوگلوبولین E (IgE) موجود بر روی سطح ماست سل ها، سبب دگرانولاسیون آنها می شوند. آنتی ژن های مسبب شامل گرده های گیاهی، غذاها، داروها، و

است، اغلب به اندازه یافته های میکروسکوپی در رسیدن به تشخیص اهمیت دارد. بیماری های جلدی، ممکن است تا حدی برای دانشجویان پیچیده باشند زیرا متخصصین پوست و متخصصین آسیب شناسی با گرایش فوق تخصصی پوست مجموعه بزرگ و منحصر به فردی از لغات را برای توصیف ضایعات پوستی به کار می برند. از آنجا که آشنایی با این اصطلاحات مبنای فهم و ارتباط صحیح می باشد، تعدادی از لغات و اصطلاحات رایج تر را در ادامه توضیح می دهیم.

اصطلاحات مورد استفاده برای ضایعات

ماکروسکوپی

خراشیدگی^(۱): ضایعه ای تروماتیک که اپیدرم را شکافته و باعث ایجاد یک زخم خطی قرمز رنگ (یعنی یک خراش عمیق) می شود و اغلب توسط خود بیمار به وجود می آید. چرمی شدن^(۲) (لیکنیفیکاسیون): پوست ضخیم و زبر که با خطوط پوستی برجسته مشخص می شود، و معمولاً در نتیجه مالش مکرر به وجود می آید (لیکن سیمپلکس مزمن را ببینید). ماکول: یک منطقه محدود و مسطح با قطر ۵ میلی متر یا کمتر که از پوست اطراف براساس اختلاف رنگ قابل تشخیص است. چنانچه ضایعه بیش از ۵ میلی متر باشد پچ^(۳) نامیده می شود.

پاپول: یک ضایعه برجسته با سطح گنبدی یا صاف به قطر ۵ میلی متر یا کمتر است. چنانچه ضایعه بزرگتر از ۵ میلی متر باشد ندول نامیده می شود.

پلاک: یک منطقه برجسته با سطح صاف، که معمولاً قطری بیش از ۵ میلی متر دارد.

پوسچول: ضایعه ای مشخص و برجسته حاوی چرک. پوسته^(۴): زواید صفحه ای شکل، خشک و شاخی که معمولاً ناشی از شاخی شدن ناقص هستند.

وزیکول: یک منطقه برآمده حاوی مایع با قطر ۵ میلی متر یا کمتر است. چنانچه قطر آن بیش از ۵ میلی متر باشد بول^(۵) نامیده می شود. تاول^(۶) اصطلاحی مشترک برای وزیکول و بول است.

اصطلاحات میکروسکوپی

آکانتولیز: از بین رفتن اتصال بین سلولی کراتینوسیت ها

آکانتوز: هیپرپلازی منتشر اپیدرم

دیسکراتوز: کراتینیزه شدن غیرطبیعی که پیش از موعد در داخل یک سلول منفرد یا گروهی از سلولها در زیر لایه گرانولر بوقوع می پیوندد.

هیپرکراتوز: هیپرپلازی لایه شاخی، که معمولاً با اختلال

1- Excoriation
3- Patch
5- bulla
7- Lentiginous

2- Lichenification
4- Scale
6- Blister
8- urticaria (hives)

درماتیت اگزمایی حاد

اگزما یک اصطلاح بالینی است که دربر گیرنده وضعیت‌هایی با علل زمینه‌ای مختلف می‌باشد. ضایعات جدید به شکل پاپول‌های قرمزی هستند که اغلب دارای وزیکول‌هایی در سطح می‌باشند. اینها ترشح داشته و دلمه می‌بندند. در صورت تداوم، این ضایعات به پلاک‌های پوسته‌دار برجسته تبدیل می‌شوند. ماهیت و میزان این تغییرات بین زیرگروه‌های بالینی مختلف، متفاوت است که شامل موارد زیر می‌باشند:

- درماتیت تماسی آلرژیک که ناشی از تماس سطحی با یک آلرژن است.
- درماتیت آتوپیک که از گذشته به تماس با آلرژن نسبت داده می‌شده است ولی امروزه تصور می‌شود از نقص عملکرد سد کراتینوسیتی ناشی شده و در بسیاری از موارد اساس ژنتیکی دارد.
- درماتیت اگزمایی دارویی، یک واکنش ازدیاد حساسیتی نسبت به دارو
- درماتیت اگزمایی ناشی از نور، که در آن اگزما به عنوان واکنشی غیرطبیعی نسبت به UV یا نور مرئی پدیدار می‌شود.
- درماتیت تحریکی اولیه که ناشی از تماس با موادی است که به صورت شیمیایی، فیزیکی یا مکانیکی به پوست صدمه می‌زنند.

در اکثر موارد چنانچه محرک آسیب‌رسان برداشته شده یا تماس با آن محدود شود ضایعات پوستی به صورت کامل بهبود می‌یابند. این امر اهمیت جستجوی علت زمینه‌ای را مورد تأکید قرار می‌دهد. در اینجا فقط درماتیت تماسی که شایع‌ترین نوع می‌باشد، مورد بحث قرار می‌گیرد.

درماتیت تماسی در اثر تماس با یک عامل حساس‌کننده تماسی مثل پیچک سمی که به صورت شیمیایی با پروتئین‌های خودی واکنش می‌دهد، آغاز می‌شود. پروتئین‌های خودی که توسط این عامل تغییر یافته‌اند به وسیله سلول‌های لانگرهانس اپیدرم فراوری می‌شوند. این سلول‌ها به غدد لنفاوی مربوطه مهاجرت کرده و آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T بکر عرضه می‌نمایند. این واقعه حساس شدن، منجر به اکتساب حافظه ایمنولوژیک می‌شود. در صورت تماس مجدد با آنتی‌ژن، لنفوسیت‌های $CD4^+$ T خاطره‌ای فعال به مناطق مبتلای پوست مهاجرت می‌کنند. آنها در این مناطق سیتوکاین‌هایی را آزاد می‌کنند که سایر سلول‌های التهابی را فراخوانده و سبب آسیب اپیدرم می‌شوند (همان‌طور که در هر واکنش افزایش حساسیت تأخیری مشاهده می‌گردد) (فصل ۴).

سم حشرات می‌باشند. کهیر غیروابسته به IgE در اثر تماس با موادی ایجاد می‌شود که مستقیماً سبب دگرانولاسیون ماست‌سل‌ها می‌شوند، مثل مخدرها و برخی آنتی‌بیوتیک‌ها. در بیشتر موارد با وجود بررسی‌های گسترده هیچ علت بالینی یافت نمی‌شود. آنژیوادم ارثی در اثر نقص ارثی مهارکننده C_1 استراز رخ می‌دهد که سبب فعالیت کنترل نشده کمپلمان می‌شود (فصل ۳). کهیر ایجاد شده لب‌ها، گلو، پلک‌ها، ناحیه تناسلی و دیستال اندام‌ها را مبتلا می‌کند. در صورت ابتلای حنجره، به دلیل احتمال انسداد راه هوایی وضعیت می‌تواند خطرناک باشد.

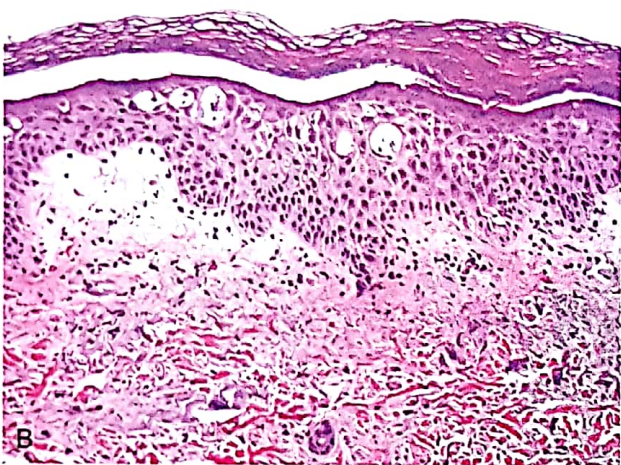
ریخت‌شناسی

ویژگی‌های بافت‌شناختی کهیر اغلب خفیفند. معمولاً ارتشاح سطحی مختصر دور وریدی سلول‌های تک‌هسته‌ای، ندرتاً نوتروفیل‌ها و گاه ائوزینوفیل‌ها مشاهده می‌شود. ادم سطحی درم ممکن است باعث پراکندگی بیشتر دسته‌های کلاژن شود. دگرانولاسیون ماست‌سل‌ها که در اطراف وریدهای کوچک سطحی درم روی می‌دهد، در رنگ‌آمیزی معمول هماتوکسیلین - ائوزین (H&E) به سختی قابل مشاهده است ولی می‌توان آن را با استفاده از رنگ‌آمیزی گیمسا مشخص کرد.

ویژگی‌های بالینی

کهیر معمولاً افراد ۲۰ تا ۴۰ ساله را مبتلا می‌کند ولی هیچ سنی مصون از ابتلا نمی‌باشد. ضایعات منفرد اغلب ظرف چند ساعت به وجود آمده و از بین می‌روند، ولی حملات ممکن است چند روز تا چند ماه طول بکشند. ضایعات پایدار گاه ناشی از واسکولیت کهیری می‌باشند که اغلب با رسوب کمپلمان در ونول‌های درم همراهند. اندازه و ماهیت ضایعات از پاپول‌های خارش‌دار کوچک تا پلاک‌های بزرگ ادماتو و اریتماتو متغیر هستند. افزایش نفوذپذیری عروقی منجر به ادم موضعی درم می‌گردد. ضایعات ممکن است به قسمت خاصی از بدن محدود بوده و یا منتشر باشند. در نوعی خاص از کهیر، به نام کهیر فشاری، ضایعات تنها در نواحی در معرض فشار (مانند پاها یا باسن) یافت می‌شوند. گرچه کهیر تهدیدکننده حیات نیست ولی به دلیل خارش شدید و معذوریت‌های اجتماعی می‌تواند شدیداً کیفیت زندگی را تنزل دهد. اغلب موارد با استفاده از آنتی‌هیستامین‌ها قابل درمانند. استروئیدهای سیستمیک در موارد شدیدتر و مقاوم مورد استفاده قرار می‌گیرند.

رایبندشناسی



شکل ۱-۲۳. درماتیت اگزمایی. (A) درماتیت تماسی نیکل ناشی از گردن‌بند این خانم باعث اریتم طرح‌دار و پوسته‌ریزی شده است. (B) از نظر میکروسکوپی تجمع مایع بین سلول‌های اپیدرمی (اسپونژیوز) با کشیدن و گسستن اتصالات بین سلولی منجر به ایجاد وزیکول‌های کوچکی می‌شود.

داروها یا عفونت‌ها ایجاد می‌شود. عفونت‌های مطرح شامل هرپس سیمپلکس و عفونت‌های ناشی از مایکوپلاسما و برخی از قارچ‌ها می‌باشند. داروهای مسبب عبارتند از سولفونامیدها، پنی‌سیلین، سالیسیلات‌ها، هیدانتوئین و داروهای ضد مالاریا. بیماری با اشکال متنوعی از ضایعات (دلیل نامگذاری به عنوان «مولتی‌فرم») شامل ماکول‌ها، پاپول‌ها، وزیکول‌ها و بول‌ها مشخص می‌شود. همچنین ضایعات هدف مانند مشخص، متشکل از ماکول‌ها یا پاپول‌های قرمز با مرکز وزیکولی کم‌رنگ یا زخمی‌شونده مشاهده می‌شوند (شکل ۲۳-۲). اعتقاد بر این است که آسیب سلول‌های پوششی توسط

در مورد درماتیت تماسی، طرح درگیری پوست محدود به محل تماس با عامل آغازگر است (شکل ۱A-۲۳)، در حالی که در سایر اشکال اگزما ضایعات ممکن است توزیعی منتشر داشته باشند. اسپونژیوز^(۱) یا ادم اپیدرم مشخصه تمام اشکال درماتیت اگزمایی حاد است و بدین علت نام دیگر آن «درماتیت اسپونژیوتیک» می‌باشد. مایع ادم وارد اپیدرم می‌شود و کراتینوسیت‌ها را از هم جدا می‌کند (شکل ۱B-۲۳). پل‌های بین سلولی کشیده شده و برجسته‌تر می‌شوند، و لذا به راحتی قابل مشاهده هستند. این تغییرات با ارتشاح لنفوسیتی دور عروقی سطحی، ادم پاپی‌های درم و دگرانولاسیون ماست‌سل‌ها همراهند. اتوزینوفیل‌ها نیز ممکن است حضور داشته باشند، که این یافته به خصوص در ضایعات اسپونژیوتیک ناشی از داروها بارزتر است. در کل نمای بافت‌شناسی ضایعات بدون توجه به علت ایجاد آن، یکسان بوده و بنابراین بررسی دقیق ارتباطات بالینی لازم می‌باشد.

ویژگی‌های بالینی

ضایعات درماتیت اگزمایی حاد به صورت پلاک‌های خارش‌دار، ادماتو و ترشح‌دار هستند که اغلب شامل وزیکول و تاول می‌باشند. در صورتی که تماس آنتی‌ژنی تداوم داشته باشد، ضایعات به تدریج پوسته‌دار (هیپرکراتوتیک) شده و اپیدرم ضخیم می‌شود. بعضی از تغییرات به دلیل خراشیدن یا مالش ضایعه ایجاد و یا تشدید می‌شوند («لیکن سیمپلکس مزمن» را ببینید). گاهی اوقات علل بالینی اگزما را به دو دسته «داخلی»^(۲) (واکنش به یک آنتی‌ژن داخلی در گردش نظیر غذای خورده شده یا دارو) و «خارجی»^(۳) (بیماری‌های ناشی از تماس با یک آنتی‌ژن خارجی مثل پیچک سمی) تقسیم می‌کنند.

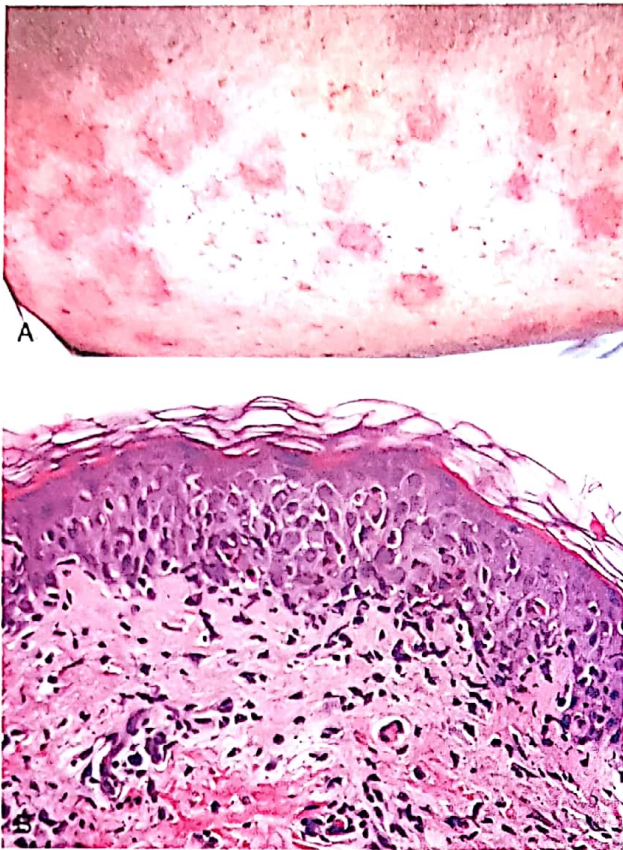
حساسیت به درماتیت آتوپیک اغلب ارثی است. میزان بروز همزمان این اختلال در دوقلوهای همسان ۸۰٪ و در دوقلوهای غیرهمسان ۲۰٪ است. این بیماری معمولاً در اوایل کودکی ظاهر شده و در اکثر موارد در بزرگسالی بهبود می‌یابد. کودکان مبتلا به درماتیت آتوپیک اغلب دچار آسم و رینیت آلرژیک نیز می‌باشند که تریاد آتوپیک نامیده می‌شود.

اریتم مولتی‌فرم

اریتم مولتی‌فرم اختلال ناشایع و اغلب خودمحدودشونده‌ای است که احتمالاً در اثر پاسخ افزایش حساسیتی به برخی

1- spongiosis
3- outside jobs

2- inside jobs



شکل ۲-۲۳. اریتم مولتی فرم. (A) ضایعه هدف مانند از یک تاول مرکزی رنگ پریده یا منطقه‌ای از نکروز اپیدرم تشکیل شده است که اطراف آن را ناحیه ماکولار قرمز رنگ احاطه کرده است. (B) ضایعات اولیه تجمع لنفوسیت‌ها را در محل اتصال درم و اپیدرم (درماتیت حد مرزی^(۱)) نشان می‌دهند و با کراتینوسیت‌های پراکنده دارای هسته تیره و چروکیده و سیتوپلاسم ائوزینوفیل که دچار آپوپتوز شده‌اند، همراهند.

اپیدمیولوژیک اخیر نشان داده‌اند که پسوریازیس با افزایش خطر حملات قلبی و سکته مغزی همراه است. این ارتباط ممکن است ناشی از وضعیت التهابی مزمن باشد. همچنین پسوریازیس با ۱۰ درصد از بیماران مبتلا به آرتریت همراهی دارد که در برخی موارد ممکن است شدید باشد.

پاتوژنز

پسوریازیس یک بیماری ایمونولوژیک چندعاملی است. هم عوامل ژنتیکی (مثل انواع آنتی‌ژن لکوسیت انسانی [HLA]) و هم عوامل محیطی در ایجاد آن دخالت دارند. هنوز مشخص نشده که آنتی‌ژن مسبب یک آنتی‌ژن خودی است یا یک آنتی‌ژن، جمعیت‌های حساس شده سلول‌های T

سلول‌های T سیتوتوکسیک موجود در پوست ایجاد می‌شود. این سلول‌ها به سلول‌های بازال پوست و مخاط که ممکن است آنتی‌ژن‌های دارای واکنش متقاطع با دارو یا میکروب مسبب را بروز دهند، حمله می‌کنند.

ریخت‌شناسی

ضایعات رسیده نمای مشخص "هدف مانند" دارند (شکل ۲۳-۲A). در ضایعات اولیه ارتشاح لنفوسیتی دور عروق سطحی همراه با ادم درم و مارژیناسیون لنفوسیت‌ها در طول محل اتصال درم و اپیدرم مشاهده می‌شود، که در ارتباط نزدیک با کراتینوسیت‌های در حال تخریب می‌باشند (شکل ۲۳-۲B). با گذشت زمان، نواحی مشخص و به هم پیوسته‌ای از نکروز قسمت بازال اپیدرم پدید می‌آید که ایجاد تاول می‌کند. در جریان نکروز اپیدرمی سمی (یک شکل نادر و شدیدتر بیماری) نکروز در تمام ضخامت اپیدرم رخ می‌دهد.

ویژگی‌های بالینی

شدت اریتم مولتی طیف گسترده‌ای دارد. اشکالی که همراه با عفونت (بیشتر ویروس هرپس) رخ می‌دهند خفیف‌ترند. اریتم مولتی فرم ناشی از دارو ممکن است به سمت ضایعات جدی‌تر و مهلک‌تری نظیر سندرم استیونس - جانسون یا نکروز اپیدرمی سمی پیشرفت کند. این اشکال می‌توانند کشنده باشند زیرا قادرند باعث ریزش قسمت‌های زیادی از اپیدرم و از دست رفتن مایع شده و عفونت‌هایی مشابه آنچه در بیماران دچار سوختگی دیده می‌شود، ایجاد کنند. این اشکال شدید معمولاً به صورت واکنش‌های ایدیوپاتیک به داروها رخ می‌دهند.

درماتوزهای التهابی مزمن

درماتوزهای التهابی مزمن، وضعیت‌های پوستی پایداری هستند که تظاهرات خاص خود را در طی چند ماه تا چند سال نشان می‌دهند، ولی می‌توانند با یک فاز حاد شروع شوند. سطح پوست در برخی از درماتوزهای التهابی مزمن در اثر تشکیل پوسته‌های فراوان یا غیرطبیعی و ریزش آنها (پوسته‌ریزی)، زبر می‌شود.

پسوریازیس

پسوریازیس درماتوز التهابی مزمن و شایعی است که ۱-۲٪ افراد مقیم در ایالات متحده را درگیر ساخته است. مطالعات

1- interface dermatitis



شکل ۲۳-۳. (A) پلاک های مزمن پسوریازیس، پوسته های سفید - نقره ای را در سطح پلاک های اریتماتو نشان می دهند. (B) بررسی میکروسکوپی نشان دهنده هیپرپلازی قابل توجه اپیدرم، گسترش یکنواخت رت ریج ها به سمت پایین (هیپرپلازی پسوریازیس فرم) و پوسته های مشخص پاراکراتوتیک با ارتشاح موضعی نوتروفیل ها می باشد.

می شود. این عروق با کنده شدن پوسته فوراً خونریزی می کنند و نقاط خونریزی دهنده متعددی را ایجاد می نمایند (علامت Auspitz). نوتروفیل ها تجمعات کوچکی را در نواحی اسپونژیوتیک اپیدرم سطحی و لایه شاخی پاراکراتوتیک تشکیل می دهند. تغییرات مشابهی در عفونت های قارچی سطحی دیده می شود و به همین دلیل استفاده از رنگ آمیزی های اختصاصی مناسب جهت رد آنها لازم است.

شامل سلول های $CD4^+$ $TH1$ و $TH17$ و سلول های $CD8^+$ T در درم مستقر شده و در اپیدرم تجمع می یابند. این سلول ها سایتوکاین ها و عوامل رشدی را ترشح می کنند که منجر به تکثیر بیش از حد کراتینوسیت ها شده و ضایعات مشخصه بیماری را ایجاد می نمایند. در افراد حساس، به دنبال ترومای موضعی، ضایعات پسوریاتیک ایجاد می شوند (پدیده کوبرنر). تروما ممکن است پاسخ التهابی را برانگیزد که ایجاد ضایعات را تسهیل می کند. مطالعات GWAS، افزایش خطر پسوریازیس را با پلی مورفیسم هایی در لوکوس های HLA و ژن های مؤثر در ارائه آنتی ژن ها، پیام رسانی TNF و عملکرد سد پوستی در ارتباط می دانند.

ویژگی های بالینی

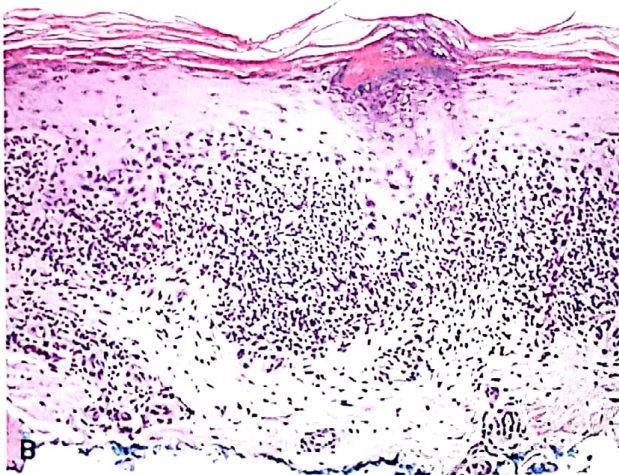
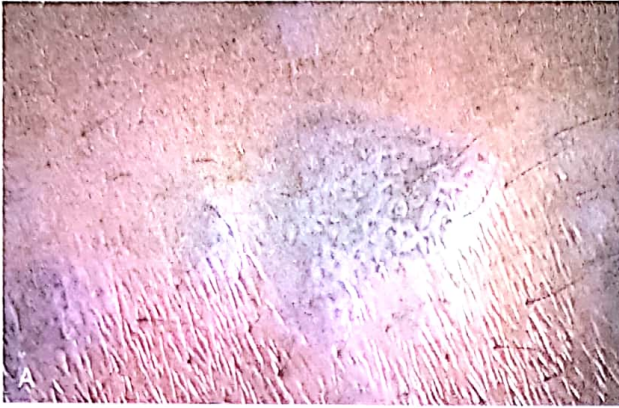
پسوریازیس بیشتر پوست آرنج، زانو، سر، ناحیه لومبوساکرال، چین بین سینه و حشفه آلت را درگیر می کند. در ۳۰٪ موارد پسوریازیس، تغییراتی در ناخن های دست و پا رخ می دهد. در بیشتر موارد پسوریازیس، توزیع ضایعات محدود است، ولی گاهی گسترده و شدید می باشد. زیرگروه های بالینی براساس طرح درگیری و شدت بیماری تعریف می شوند. هدف از درمان جلوگیری از آزادسازی یا عملکرد واسطه های التهابی است. بسته به شدت بیماری، NSAID ها، عوامل سرکوبگر ایمنی نظیر سیکلوسپورین و آنتاگونیست های TNF مورد استفاده قرار می گیرند. عوامل جدیدتر که پاسخ های ایمنی $TH1$ و $TH17$ را مهار می کنند نیز در حال آزمایش هستند.

ریخت شناسی

ضایعه نمادین، یک پلاک صورتی تا گلبهی رنگ با حدود مشخص پوشیده با پوسته های سفید - نقره ای با اتصال ضعیف است (شکل ۲۳-۳A). افزایش قابل توجه ضخامت اپیدرم (آکانتوز) به همراه طویل شدن منظم رت ریج ها^(۱) به سمت پایین وجود دارد (شکل ۲۳-۳B). این رشد به سمت پایین مشابه «لوله های آزمایش درجا لوله ای» می باشد. افزایش بازچرخش سلول های اپیدرم و فقدان بلوغ منجر به از بین رفتن لایه گرانولر و ایجاد پوسته های پاراکراتوتیک فراوان می گردد. همچنین نازک شدن لایه سلولی اپیدرمی در قله پای درم (صفحه فوق پای) به همراه گشاد شدن و پیچ خوردگی رگ های خونی موجود در پای دیده

1- Rete ridges

لیکن پلان



شکل ۲۳-۴. لیکن پلان. (A) این پاپول‌های مسطح صورتی - ارغوانی چندضلعی، خطوط سفید رنگ مشبکی به نام خطوط ویکهام را نشان می‌دهند. (B) ویژگی‌های میکروسکوپی شامل ارتشاح نواری شکل لنفوسیت‌ها در طول محل اتصال درم و اپی‌درم، هیپرکراتوز، هیپرگرانولوز و رت‌ریج‌های نوک‌تیز (دندان‌اره‌ای) می‌باشد که از آسیب مزمن لایه سلول‌های بازال ناشی می‌شوند.

توزیع شده‌اند. در حدود ۷۰٪ موارد مخاط دهان نیز درگیر است که ضایعات آن به صورت پاپول‌های سفید رنگ با نمای مشبک یا تورمانند بروز می‌کنند. ضایعات پوستی لیکن پلان اغلب در طی یک تا دو سال به طور خودبخود بهبود می‌یابند ولی ضایعات دهانی ممکن است پایدار باشند و گاه آنقدر شدید شوند که غذا خوردن را دچار اشکال کنند.

لیکن سیمپلکس مزمن

لیکن سیمپلکس مزمن خود را به صورت زبری پوست نشان می‌دهد که این نما یادآور گل‌سنگ‌های روی درخت می‌باشد. این

- 1- "pruritic, purple, polygonal, planar papules and plaques"
2- interface dermatitis 3- squamatization

پاپول‌ها و پلاک‌های مسطح، چندوجهی، خارش‌دار و بنفش رنگ^(۱) «p»هایی با تلفظ مشکل هستند که این اختلال پوست و مخاط سنگفرشی را توصیف می‌کنند. ممکن است این ضایعات ناشی از پاسخ ایمنی سیتوتوکسیک با واسطه سلول $CD8^+$ T باشند که علیه آنتی‌ژن‌هایی در لایه سلولی بازال و محل اتصال درم و اپی‌درم با مکانیسم‌هایی ناشناخته ایجاد می‌شوند و شاید پیامد یک عفونت ویروسی یا تماس دارویی باشند.

ریخت‌شناسی

ضایعات پوستی لیکن پلان عبارتند از پاپول‌های مسطح، ارغوانی رنگ و خارش‌دار که ممکن است به طور موضعی به هم متصل شده و پلاک‌هایی را پدید آورند (شکل ۲۳-۴A). این پاپول‌ها اغلب توسط نقاط یا خطوط سفید رنگی به نام استریای ویکهام مشخص می‌شوند. هیپرپیگمانتاسیون ممکن است به دلیل آزاد شدن ملانین از کراتینوسیت‌های آسیب دیده به داخل درم رخ دهد. از نظر میکروسکوپی لیکن پلان نمونه بارز درماتیت‌های حد مرزی^(۲) بوده و علت چنین نامگذاری این است که ضایعات مذکور در محل تلاقی اپی‌تلیوم سنگفرشی و درم پایلر قرار دارند. در محل اتصال درم و اپیدرم ارتشاح متراکم و پیوسته لنفوسیتی مشاهده می‌شود (شکل ۲۳-۴B). لنفوسیت‌ها در مجاورت نزدیک کراتینوسیت‌های بازالی هستند که دچار آتروفی و نکروز شده‌اند. احتمالاً در پاسخ به آسیب، سلول‌های لایه بازال نمای سلول‌های بالغ‌تر لایه خاردار را پیدا می‌کنند (سنگفرشی شدن^(۳)). این شکل التهاب سبب می‌شود محل اتصال درم و اپیدرم شکل زاویه‌دار و زیگزاگ (دندان‌اره‌ای) پیدا کند. سلول‌های بدون هسته و نکروتیک بازال در داخل درم پایلاری ملتهب مشاهده شده و به نام اجسام کلوتید یا اجسام سیوات خوانده می‌شوند. اگرچه این تغییرات تشابهاتی با اریتم مولتی‌فرم (که قبلاً توضیح داده شد) دارند، معه‌ذا لیکن پلان به خوبی نشانگر تغییرات مزمنی است که عبارتند از هیپرپلازی اپیدرم، هیپرگرانولوز و هیپرکراتوز.

ویژگی‌های بالینی

لیکن پلان یک اختلال ناشایع است که معمولاً در میانسالی ظاهر می‌کند. ضایعات پوستی متعدد بوده و معمولاً به صورت قرینه در اندام‌ها و اغلب در اطراف مچ دست، آرنج و حشفه آلت

درمان‌های عفونی

عفونت‌های باکتریایی

عفونت‌های باکتریایی متعددی در پوست رخ می‌دهند که شامل عفونت‌های سطحی به نام زرد زخم^(۲) تا آبسه‌های عمقی درم ناشی از میکروب‌های بی‌هوازی مثل پسودومونا آئروژینوزا (همراه با زخم‌های نافذ) می‌باشند. بیماری‌زایی آنها مشابه عفونت‌های میکروبی سایر نقاط بدن است (فصل ۸). در اینجا تنها درباره زرد زخم بحث می‌شود.

ریخت شناسی

زرد زخم با تجمع نوتروفیل‌ها زیر لایه شاخی که یک پوسچول ساب‌کورنئال تشکیل می‌دهند، مشخص می‌شود. تغییرات واکنشی غیراختصاصی اپیدرم و ارتشاح سطحی در درم نیز با این یافته‌ها همراهی دارند. با رنگ‌آمیزی گیمسا می‌توان کوکسی‌ها را در اپیدرم سطحی دید.

ویژگی‌های بالینی

زرد زخم یکی از شایع‌ترین عفونت‌های باکتریایی پوست است. این بیماری اغلب در کودکان دیده می‌شود. ارگانیسم مسبب این بیماری معمولاً استافیلوکوک طلایی و به میزان کمتر استرپتوکوک چرک‌زای می‌باشد. بیماری به طور معمول در اثر تماس مستقیم با منبع عفونت کسب می‌شود. زرد زخم اغلب به صورت یک ماکول کوچک و منفرد روی اندام‌ها یا صورت در اطراف بینی یا دهان (شکل ۶-۲۳) آغاز شده و به سرعت به ضایعه بزرگتری با "دلمه عسلی رنگ" از سرم خشک شده تبدیل می‌شود. در صورتی که استافیلوکوک طلایی یا استرپتوکوک چرک‌زا در فرد کلونیزه شده باشد (معمولاً در بینی یا مقعد)، احتمال ابتلا به این بیماری بیشتر است. کشت میکروبی همراه با ارزیابی حساسیت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف می‌تواند از لحاظ بالینی مفید باشد. شکل ناشایع تاولی زرد زخم در بچه‌ها ممکن است یک اختلال خودایمن تاولی را تقلید کند.

عفونت‌های قارچی

عفونت‌های قارچی بسیار متنوعند و از عفونت‌های سطحی با گونه‌های کاندیدا و تینه‌آ تا عفونت‌های کشنده گونه‌های

حالت پاسخی به آسیب‌های مکرر موضعی از قبیل مالش یا خارش مزمن می‌باشد. اشکال ندولار این اختلال نیز وجود دارند که به آنها پروریگو ندولاریس^(۱) می‌گویند. بیماری‌زایی لیکن‌سیمپلکس مزمن ناشناخته است ولی احتمالاً تروما باعث تحریک هیپرپلازی اپیتلیوم و در نهایت اسکار درم می‌گردد.

ریخت شناسی

مشخصه لیکن‌سیمپلکس مزمن، آکانتوز به همراه هیپرکراتوز و هیپرگرانولوز می‌باشد. طولیل شدن رت‌ریج‌ها، فیروز درم پاپیلاری و ارتشاح التهابی مزمن درم نیز وجود دارد (شکل ۵-۲۳). نکته جالب توجه این است که این ضایعات شبیه پوست طبیعی کف دست و پا هستند که در این مناطق ضخیم شدن پوست جهت تطابق با استرس‌های مکانیکی مکرر رخ می‌دهد.

ویژگی‌های بالینی

ضایعات اغلب برجسته، اریتماتو و پوسته‌دار بوده و ممکن است با نئوپلاسم‌های کراتینوسیتی اشتباه شوند. لیکن‌سیمپلکس مزمن ممکن است بر روی درمان‌های دیگر (اغلب انواع خارش‌دار) اضافه شده و باعث مخفی شدن آنها شود. بنابراین در هنگام تشخیص رد کردن علت زمینه‌ای اهمیت دارد چرا که این ضایعه می‌تواند به طور کامل در اثر تروما ایجاد گردد.

خلاصه

درمان‌های التهابی

- درمان‌های التهابی متعددی وجود دارند. این بیماری‌ها ممکن است با واسطه آنتی‌بادی‌های IgE (کهیر)، سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن (اگزما، اریتم مولتی‌فرم و پسوریازیس) یا تروما (لیکن‌سیمپلکس مزمن) ایجاد شوند.
- این اختلالات را می‌توان براساس طرح التهاب تقسیم‌بندی کرد (مثلاً درماتیت حد مرزی (interface) در لیکن‌پلان و اریتم مولتی‌فرم).
- ارتباطات بالینی برای تشخیص بیماری‌های اختصاصی پوست ضروری است، زیرا بسیاری از آنها ویژگی‌های بافت‌شناسی غیراختصاصی و مشترک دارند.



شکل ۲۳-۶. زرد زخم. بازوی این کودک دچار یک عفونت باکتریایی سطحی است که در آن ضایعات اریتماتوی دلمه‌مانند مشخص، با سرم خشک شده پوشیده شده‌اند.

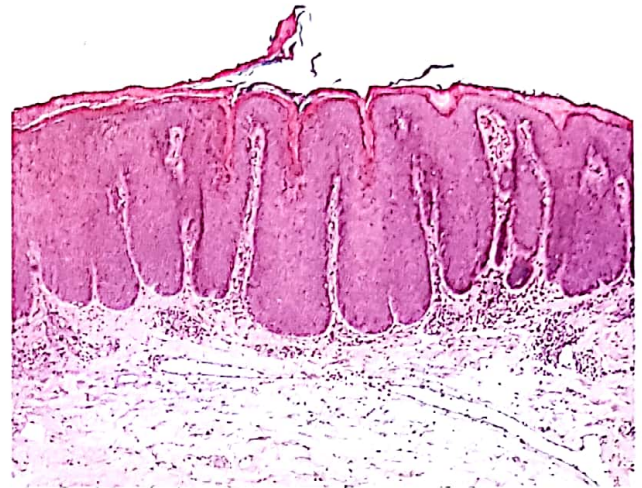
ایمنی اغلب ندولار و قرمز بوده و گاهی شواهد خونریزی موضعی را نشان می‌دهند. عفونت‌های کاندیدایی سطحی اغلب ضایعاتی شبیه به پسوریازیس ایجاد می‌کنند. لذا وقتی تشخیص مورد جدید پسوریازیس مدنظر است رد عفونت‌های قارچی الزامی می‌باشد.

زگیل (۱)

زگیل در اطفال و نوجوانان به وفور دیده می‌شود ولی ممکن است در هر گروه سنی رخ دهد. زگیل به وسیله پاپیلوما ویروس انسانی (HPV) و از طریق تماس مستقیم با فرد مبتلا یا تلقیح به خود ایجاد می‌شود. این بیماری معمولاً خودمحدود شونده است و اغلب خودبخود در طی ۶ ماه تا ۲ سال پسرفت می‌کند.

پاتوژنز

همان طور که قبلاً ذکر شد، زگیل به وسیله HPV ایجاد می‌شود. بعضی اعضای خانواده HPV با ضایعات پیش سرطانی یا سرطان‌های مهاجم ناحیه مقعدی تناسلی ارتباط دارند (فصول ۵ و ۱۷). اغلب زگیل‌ها برخلاف کارسینوم‌های همراه با HPV توسط زیرگروه‌های کم‌خطر HPV که فاقد پتانسیل ایجاد تغییر شکل بدخیم هستند، ایجاد می‌شوند. این ویروس‌های کم‌خطر نیز همانند انواع پرخطر، انکوپروتئین‌های ویروسی E6 و E7 را بروز می‌دهند که سبب رشد تنظیم نشده سلول‌های اپیدرمی و افزایش بقای آنها می‌شوند. اینکه چرا ویروس‌های کم‌خطر



شکل ۲۳-۵. لیکن سیمپلکس مزمن. آکانتوز به همراه هیپرکراتوز و هیپرگرانولوز به وضوح مشاهده می‌شود. فیروز قسمت‌های سطحی درم و اتساع عروق نیز جزء ویژگی‌های شایع آن هستند.

آسپرژیلوس در افراد دارای نقص ایمنی متغیرند. عفونت قارچی ممکن است سطحی (لایه شاخی، مو و ناخن)، عمقی (درم و زیرجلد) یا سیستمیک باشند. ابتلای سیستمیک ناشی از انتشار خونی عفونت بوده و اغلب در بیماران دارای نقص ایمنی رخ می‌دهد.

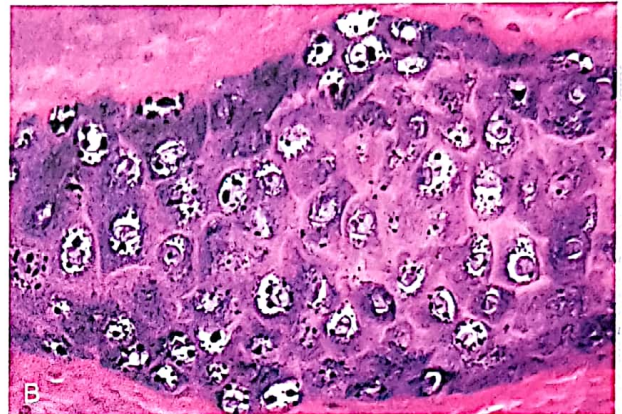
ریخت‌شناسی

نمای بافت‌شناسی بسته به نوع ارگانیسم، پاسخ میزبان و میزان عفونت سوار شده متفاوت است. عفونت‌های سطحی اغلب با ارتشاح نوتروفیلی اپیدرم همراهند. برخی از آنها یک درماتیت اگزمایی خفیف را همراه با نوتروفیل‌های داخل اپیدرمی نشان می‌دهند. در حالی که سایر عفونت‌ها (مانند کاندید) می‌توانند هیپرپلازی شبه‌پسوریازیسی ایجاد کنند. عفونت‌های قارچی عمقی سبب آسیب بافتی بیشتری شده و معمولاً یک پاسخ گرانولومایی را (احتمالاً ناشی از پاسخ ایمنی قوی‌تر میزبان) برمی‌انگیزند. آسپرژیلوس قدرت تهاجم به عروق را دارد. رنگ‌آمیزی‌های پرئودیک اسید - شیف (PAS) و گوموری متنامین نقره در شناسایی ارگانیسم‌های قارچی مفیدند.

ویژگی‌های بالینی

عفونت‌های سطحی معمولاً منجر به ایجاد ماکول‌های قرمز خارش‌دار با پوسته‌ریزی سطحی شده، در حالی که عفونت‌های عمقی‌تر از قبیل گونه‌های آسپرژیلوس در افراد مبتلا به نقص

1- verrucae (warts)



شکل ۷-۲۳. زگیل معمولی (وروکا وولگاریس). (A) زگیل‌های متعدد با سطح زبر و ریگ مانند مشخصه بیماری. (B) از نظر میکروسکوپی زگیل‌های معمولی دارای نواحی از تکثیر پاپیلری اپیدرم هستند که معمولاً به طور قرینه شبیه گوشه‌های یک تاج منشعب شده‌اند (بالا). رنگ پریدگی هسته، گرانول‌های کراتوهایالن بارز و تغییرات سیتوپاتیک مربوطه در بزرگنمایی بیشتر مشاهده می‌گردد (پایین).

خاکستری - سفید تا خرمایی با اندازه ۱-۰/۱ سانتی متر ظاهر می‌شود. سطح آن زبر و ریگ مانند است. زگیل مسطح (وروکا پلانا) بیشتر در صورت و سطوح پشتی دست‌ها دیده می‌شود و به صورت ماکول‌های مسطح، صاف و خرمایی رنگ می‌باشد. زگیل کف دست و زگیل کف پا به ترتیب در کف دست و پا ایجاد می‌شوند. این ضایعات زبر و پوسته‌دار ممکن است به اندازه ۱ تا ۲ سانتی متر رسیده و به هم متصل شوند و بنابراین سطوحی را ایجاد می‌کنند که با کالوس‌های معمولی قابل اشتباه هستند. کوندیلوما آکومیناتا (زگیل مقاربتی) در آلت مردانه، دستگاه تناسلی زنان، پیشابراه و ناحیه اطراف مقعد دیده می‌شود (فصول ۱۷ و ۱۸). نمای بافت‌شناسی معمول زگیل به صورت هیپرپلازی اپیدرم است که معمولاً ماهیت موج دارد (هیپرپلازی زگیلی یا هیپرپلازی پاپیلوماتوز اپیدرمی هم نامیده می‌شود) (قسمت بالای شکل ۷B-۲۳) و نیز واکنش‌دهی سیتوپلاسم

به جای سرطان، زگیل ایجاد می‌کنند مشخص نیست. تفاوت‌های ظریف عملکردی ناشی از اختلافات ساختاری پروتئین‌های E6 و E7 که برهمکنش با پروتئین‌های میزبان را تحت تأثیر قرار می‌دهند و نیز تفاوت‌هایی در توانایی گونه‌های مختلف ویروس در گریز از پاسخ‌های ایمنی، به عنوان دلیل مطرح شده‌اند. در حالت طبیعی پاسخ‌های ایمنی رشد این تومورها را محدود می‌کنند ولی نقص ایمنی منجر به افزایش تعداد و اندازه زگیل‌ها می‌گردد.

ریخت‌شناسی

انواع مختلف زگیل براساس نمای ظاهری و محلشان شناسایی می‌شوند و در مجموع توسط انواع مجزایی از HPV ایجاد می‌گردند. زگیل معمولی^(۱) (شکل ۷-۲۳) شایع‌ترین نوع زگیل است که در هر جایی دیده می‌شود ولی بیشتر دست‌ها مخصوصاً سطوح پشتی و نواحی اطراف ناخن را مبتلا می‌کند و به صورت پاپولی مسطح تا محدب به رنگ

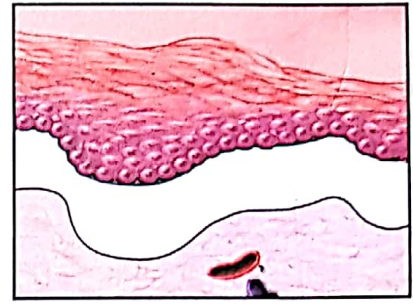
1- verrucae vulgaris



A Subcorneal

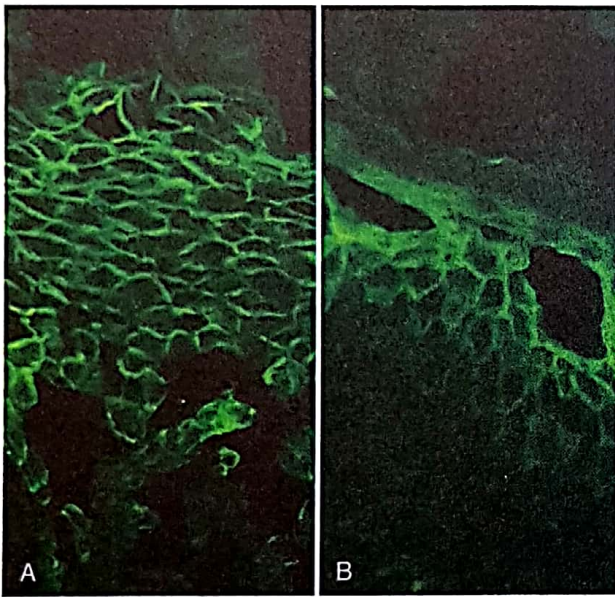


B Suprabasal



C Subepidermal

شکل ۸-۲۳. محل‌های تشکیل تاول (A) زیرلایه شاخی (نظیر پمفیگوس فولیاسه). (B) بالای سلول‌های قاعده‌ای (مانند پمفیگوس ولگاریس) و (C) زیر اپیدرم (نظیر پمفیگوس تاولی و درماتیت هرپتی فرم). تعیین محل جدا شدن سلول‌های اپیدرم اساس تشخیص افتراقی اختلالات تاولی است.



شکل ۹-۲۳. یافته‌های ایمونوفلورسانس مستقیم در پمفیگوس. (A) پمفیگوس ولگاریس. رسوب یکتواخت ایمونوگلوبولین و کمپلمان (رنگ سبز) در طول غشاهای سلولی کراتینوسیت‌ها نمای مشخصه «تور ماهیگیری» را به وجود آورده است. (B) پمفیگوس فولیاسه. رسوب ایمونوگلوبولین محدود به لایه‌های سطحی اپیدرم است.

(کولوسیتوز) که ترجیحاً لایه‌های سطحی‌تر اپیدرم را گرفتار می‌کند و هاله‌ای رنگ‌پریده در اطراف هسته‌های آلوده، به وجود می‌آورد. ممکن است در سلول‌های عفونی، دانه‌های کراتوهیالان بارز و تجمعات پروتئینی مضرس داخل سیتوپلاسمی و اتوزینوفیلیک دیده شود. این حالت‌ها به دلیل اختلال بلوغ سلول‌ها می‌باشد (قسمت پایین شکل ۷B-۲۳).

بیماری‌های تاولی (بولوز)

اگرچه وزیکول و تاول به عنوان پدیده‌هایی ثانویه در چندین وضعیت غیرمرتبط (مثل عفونت تب‌خالی، درماتیت اسپونژیوتیک) رخ می‌دهند، دسته‌ای از ضایعات وجود دارند که در آنها تاول‌ها اولیه بوده و بارزترین خصوصیتشان محسوب می‌شوند. در این بیماری‌ها، تاول‌ها در سطوح مشخصی از پوست به وجود می‌آیند و این ویژگی افتراقی در ریخت‌شناسی اهمیت تشخیصی زیادی دارد (شکل ۸-۲۳).

پمفیگوس (ولگاریس و فولیاسه)

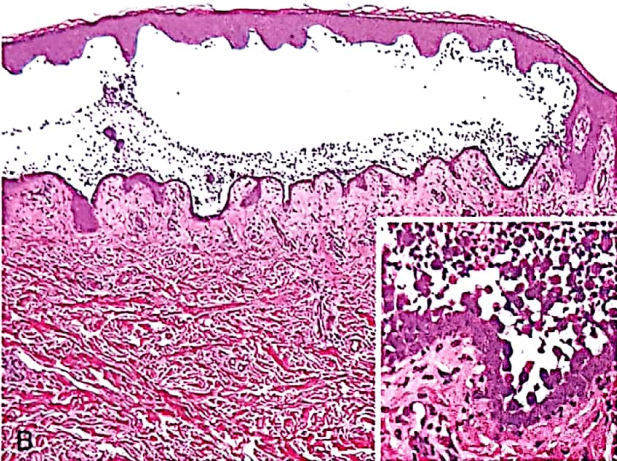
پمفیگوس یک بیماری تاولی خودایمنی و نادر است که در اثر از بین رفتن اتصالات طبیعی بین سلولی موجود در داخل اپیدرم و پوشش سنگفرشی مخاطی به وجود می‌آید. سه واریان اصلی وجود دارد:

- پمفیگوس ولگاریس (شایع‌ترین نوع)
- پمفیگوس فولیاسه
- پمفیگوس پارانتوپلاستیک.

مورد آخر همراه با بدخیمی‌های داخلی مشاهده شده و در

پاتوژنز

پمفیگوس ولگاریس و فولیاسه هر دو بیماری‌های خودایمنی هستند که ضایعات آنها در اثر واکنش ازدیاد حساسیت با واسطه آنتی‌بادی (نوع II) ایجاد می‌شود (فصل ۴). آنتی‌بادی‌های بیماری‌زا اتوانتی‌بادی‌هایی از نوع IgG بوده که به پروتئین‌های دسموزومی بین سلولی (دسموگلیکین نوع ۱ و



شکل ۲۳-۱۰. پمفیگوس ولگاریس. (A) این آروزئون روی ساق نشان‌دهنده گروهی از تاول‌های بهم پیوسته «بدون سقف» است. (B) آکانتولیز سوپرابازال منجر به تشکیل تاول داخل اپیدرمی شده است که حاوی تعداد زیادی کراتینوسیت‌های گرد جدا شده (آکانتولیتیک) می‌باشد.

ویژه در صورتی که پاره شوند دردناکند و عفونت ثانویه شیوع زیادی دارد. اغلب موارد در مرحله‌ای از سیر بیماری با درگیری دهانی - حلقی همراهی دارند. اکثریت بیماران به درمان سرکوبگر ایمنی نیاز دارند و گاه این درمان تا آخر عمر ادامه می‌یابد. داروها می‌توانند باعث پمفیگوس شوند و در این موارد تظاهر بیماری اغلب به صورت پمفیگوس فولیاسه است و نه پمفیگوس وولگاریس. همچنین نوعی غیرمعمول و اندمیک از پمفیگوس فولیاسه در آمریکای جنوبی وجود دارد (*fogo selvagem*) که به نظر می‌رسد با گزش مگس سیاه مرتبط است.

پمفیگوئید تاولی

پمفیگوئید تاولی، یکی دیگر از اختلالات تاولی اکتسابی است که اساس خودایمنی دارد.

۳) در پوست و غشاهای مخاطی متصل می‌شوند. این آنتی‌بادی‌ها عملکرد دسموزوم‌ها را (که ایجاد چسبندگی بین سلولی می‌باشد) مختل کرده و نیز ممکن است پروتئازهای داخل سلولی را فعال کنند. توزیع این پروتئین‌ها داخل اپیدرم، محل ضایعات را تعیین می‌کند. در بررسی ایمونوفلورسانس مستقیم از ضایعات، طرح مشخصی از رسوبات بین سلولی IgG به شکل تور ماهیگیری دیده می‌شود (شکل ۲۳-۹). همانند سایر بیماری‌های خودایمنی، پمفیگوس نیز با آل‌های خاصی از HLA ارتباط دارد.

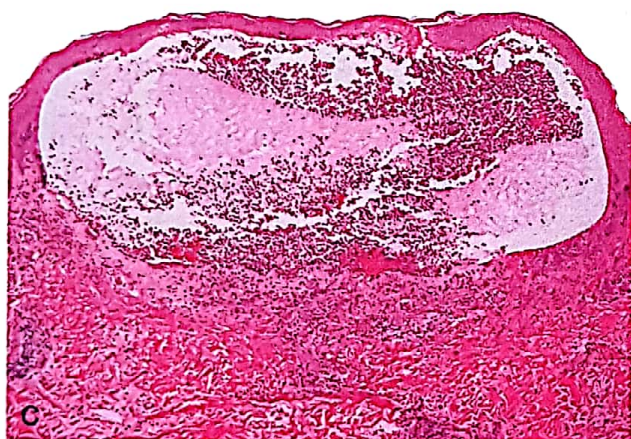
ریخت‌شناسی

پمفیگوس ولگاریس، شایع‌ترین نوع است و مخاط و پوست به ویژه پوست سر، صورت، زیربغل، کشاله‌ران، تنه و نقاط تحت فشار را گرفتار می‌کند. ضایعات به صورت وزیکول‌ها و تاول‌های سطحی و شلی هستند که به راحتی پاره شده، آروزئون‌های عمیق و اغلب وسیعی برجا می‌گذارند که توسط سرم دلمه بسته، پوشیده می‌شوند (شکل ۲۳-۱۰A). پمفیگوس فولیاسه، شکل خوش‌خیم‌تر و نادرتری از پمفیگوس است، که در آن تاول‌ها محدود به پوست هستند و به ندرت غشاهای مخاطی را گرفتار می‌کنند. در این اختلال تاول‌ها سطحی هستند به طوری که مناطق قرمز و دلمه بسته محل پارگی قبلی تاول‌ها به میزان محدودتری مشاهده می‌شوند (شکل ۲۳-۱۱A).

شاخص بافت‌شناختی مشترک در تمام اشکال پمفیگوس، آکانتولیز است (لیز شدن اتصالات چسبیده بین سلولی، بین سلول‌های پوششی سنگفرشی مجاور که منجر به گرد شدن سلول‌های جدا شده می‌گردد). در پمفیگوس ولگاریس، آکانتولیز لایه‌ای از سلول‌ها را که بلافاصله در بالای لایه بازال قرار گرفته‌اند به طور انتخابی گرفتار می‌کند و تاول آکانتولیتیک سوپرابازال به وجود می‌آورد (شکل ۲۳-۱۰B). در پمفیگوس فولیاسه، آکانتولیز ترجیحاً اپیدرم سطحی را در سطح لایه گرانولر مبتلا می‌کند (شکل ۲۳-۱۱B). ارتشاح متغیری از لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها و انوزینوفیل‌ها در درم سطحی در تمام اشکال پمفیگوس وجود دارد.

ویژگی‌های بالینی

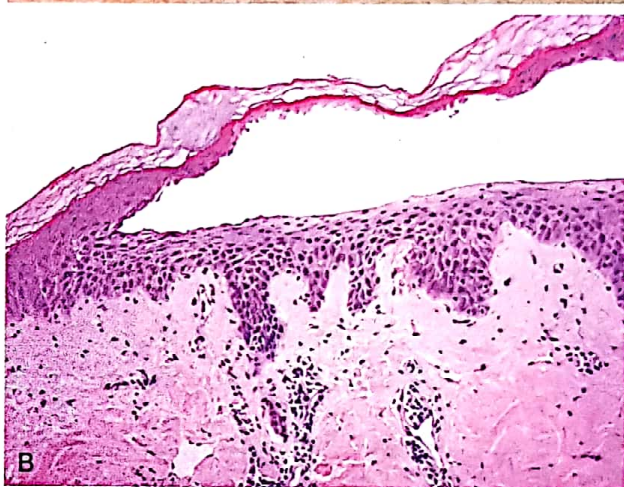
پمفیگوس وولگاریس یک اختلال نادر است که اغلب در افراد مسن روی می‌دهد و در زنان شایع‌تر از مردان است. ضایعات به



شکل ۲۳-۱۲. پمفیگوئید تاولی. (A) در ایمونوفلورسانس مستقیم، رسوب آنتی‌بادی IgG به صورت یک نوار خطی مشاهده شده و ناحیه زیر اپیدرمی غشاء پایه را مشخص می‌کند (اپیدرم در سمت چپ نوار فلورسانس قرار گرفته است) (B) نمای ظاهری تاول‌های سفت پر از مایع. (C) یک وزیکول زیر اپیدرمی همراه با ارتشاح التهابی غنی از ائوزینوفیل.

ریخت‌شناسی

در نمای ظاهری، پمفیگوئید تاولی با تاول‌های سفت پر از مایع شفاف بر روی پوست طبیعی یا اریتماتو تظاهر می‌کند.



شکل ۲۳-۱۱. پمفیگوس فولیاسه. (A) نمای ظاهری یک تاول معمول که در مقایسه با پمفیگوس ولگاریس کمتر زخمی می‌باشد. (B) نمای میکروسکوپی یک تاول مشخص ساب‌کورنئال.

پاتوژنز

ایجاد تاول در پمفیگوئید تاولی با رسوب خطی آنتی‌بادی IgG و کمپلمان در غشای پایه اپیدرم آغاز می‌شود (شکل ۲۳-۱۲A). این واکنش همچنین در صفحه اتصال غشای پایه (همی‌دسموزوم‌ها) رخ می‌دهد، جایی که قسمت اعظم آنتی‌ژن پمفیگوئید تاولی (کلاژن نوع XVII)، قرار گرفته است. این پروتئین به طور طبیعی در اتصال بین درم و اپیدرم نقش دارد. اتوانتی‌بادی‌های IgG علیه اجزاء همی‌دسموزوم باعث ثبوت کمپلمان شده و با فراخوانی نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها آسیب بافتی ایجاد می‌کنند.

اپیدرمی که توسط کراتینوسیت‌ها بیان می‌شود) واکنش متقاطع دارند. در ایمونوفلورسانس مستقیم پوست، رسوبات IgA گرانولر و ناپیوسته به طور انتخابی در نوک پاپی‌های درم مشاهده می‌شوند (شکل ۱۳A-۲۳). این آسیب و التهاب منجر به تاول‌های زیر اپیدرم می‌گردد.

ریخت شناسی

ضایعات درماتیت هرپتی فرم دوطرفه، قرینه و گروهی هستند و به طور ترجیحی سطوح اکستانسور، آرنج‌ها، زانوها، قسمت فوقانی پشت و باسن را درگیر می‌کنند (شکل ۱۳B-۲۳). در مراحل اولیه بیماری، نوتروفیل‌ها به طور انتخابی در قله پاپی‌های درم تجمع یافته، و میکروآبسه‌های کوچکی را تشکیل می‌دهند (شکل ۱۳C-۲۳). سلول‌های بازالی که بر روی این میکروآبسه‌ها قرار گرفته‌اند، واکوئله شده و کانون‌های ریزی از جدایی درم و اپیدرم را نشان می‌دهند. با گذشت زمان، این کانون‌ها به یکدیگر پیوسته و یک تاول زیراپیدرمی واقعی را به وجود می‌آورند.

خلاصه

بیماری‌های تاولی

- بیماری‌های تاولی براساس سطح جداشدگی اپیدرم تقسیم‌بندی می‌شوند.
- این اختلالات اغلب توسط اتوآنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه پروتئین‌های اپی‌تلیال یا غشاء پایه ایجاد می‌شوند که کراتینوسیت‌ها را از هم جدا می‌کنند (آکانتولیز).
- پمفیگوس با ایجاد اتوآنتی‌بادی‌های IgG بر ضد دسموگلین‌های مختلف بین سلولی همراهی دارد که منجر به ایجاد تاول‌های ساب‌کورنئال (پمفیگوس فولیاسه) یا سوپرا‌بازال (پمفیگوس ولگاریس) می‌گردد.
- پمفیگوئید تاولی با اتوآنتی‌بادی‌های IgG بر ضد پروتئین‌های غشاء پایه همراه است و سبب ایجاد تاول‌های زیر اپیدرمی می‌شود.
- درماتیت هرپتی فرم با اتوآنتی‌بادی‌های IgA بر ضد فیبریل‌هایی که غشاء پایه اپیدرمی را به درم متصل می‌کنند مرتبط است و با ایجاد تاول‌های زیر اپیدرمی مشخص می‌شود.

(شکل ۱۲B-۲۳). این بیماری، با تاول زیر اپیدرمی و غیرآکانتولیتیک مشخص می‌گردد. ضایعات اولیه ارتشاح دور عروقی لنفوسیت‌ها و تعداد متغیری از ائوزینوفیل‌ها، بعضاً نوتروفیل‌ها، ادم درم سطحی، و واکوئل‌یزاسیون لایه سلولی بازال را نشان می‌دهند. لایه سلولی بازال واکوئله شده نهایتاً منجر به تشکیل تاول مملو از مایع می‌گردد (شکل ۱۲C-۲۳). سقف تاول از تمام ضخامت اپیدرم با حفظ اتصالات بین سلولی تشکیل شده است، که نکته‌ای کلیدی در افتراق با تاول‌های پمفیگوس به شمار می‌رود.

ویژگی‌های بالینی

تاول‌ها به راحتی تاول‌های پمفیگوس پاره نمی‌شوند و اگر عفونت سوار نشود، بدون اسکار ترمیم می‌شوند. این بیماری تمایل دارد سیری بهبودیابنده و عودکننده را دنبال کند و به داروهای سیستمیک و موضعی سرکوبگر ایمنی پاسخ می‌دهد. پمفیگوئید بارداری (که به اشتباه *herpes gestationis* نیز نامیده می‌شود)، یک زیرگروه بالینی مجزا است که در طی سه ماهه دوم یا سوم بارداری رخ می‌دهد. این بیماری نیز در اثر اتوآنتی‌بادی‌هایی علیه BPAG ایجاد شده و به طور معمول پس از زایمان بهبود می‌یابد ولی ممکن است در حاملگی‌های بعدی عود کند.

درماتیت هرپتی فرم

درماتیت هرپتی فرم نوعی دیگر از اختلالات تاولی خودایمنی است که با کپیر و وزیکول‌های گروهی شدیداً خارش‌دار مشخص می‌شود. بیماری اغلب مردان را مبتلا می‌کند و زمان شروع آن معمولاً دهه‌های سوم و چهارم زندگی است. این اختلال تا ۸۰ درصد موارد با بیماری سلیاک همراهی دارد ولی در مقابل تنها اقلیت کوچکی از بیماران مبتلا به بیماری سلیاک دچار درماتیت هرپتی فرم می‌شوند. درماتیت هرپتی فرم نیز مانند بیماری سلیاک به رژیم غذایی عاری از گلوتن پاسخ می‌دهد.

پاتوژنز

ارتباط قوی درماتیت هرپتی فرم با بیماری سلیاک سرخ مهمی را در مورد بیماری‌زایی آن فراهم کرده است. افراد مستعد از نظر ژنتیکی، آنتی‌بادی‌های IgA علیه گلوتن غذاها (که از پروتئین گلپادین گندم مشتق می‌شود) می‌سازند. همچنین اتوآنتی‌بادی‌های IgA تولید می‌کنند که با اندومیزیوم و ترانس‌گلوتامیناز بافتی (شامل ترانس‌گلوتامیناز

تومورهای خوش خیم و پیش بدخیم

ضایعات پوششی خوش خیم و پیش بدخیم

نئوپلاسم‌های پوششی خوش خیم شایع و احتمالاً منشأ این تومورها از سلول‌های بنیادی اولیه موجود در اپیدرم و فولیکول‌های مو می‌باشد. این تومورها اندازه محدودی دارند و به طور کلی تغییر شکل بدخیم نمی‌یابند.

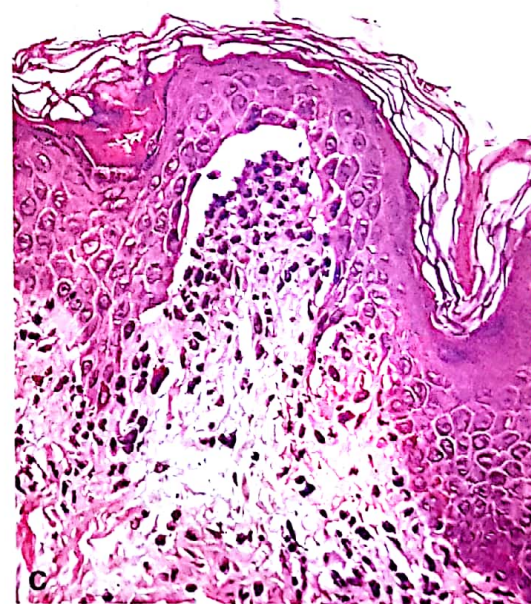
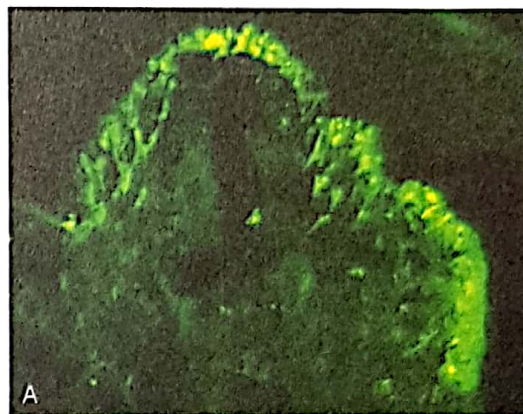
کراتوز سبورئیک

این تومورهای اپیدرمی پیگمانته شایع، بیشتر در افراد میانسال یا مسن به وجود می‌آیند. این ضایعات به طور خودبخودی به وجود آمده و به ویژه بر روی تنه فراوان هستند. اگرچه اندام‌ها، سر و گردن نیز ممکن است گرفتار شوند.

در درصد زیادی از این تومورها جهش فعال کننده در گیرنده نوع ۳ عامل رشد فیروپلاستی (FGF) وجود دارد. این گیرنده دارای فعالیت تیروزین کینازی بوده و مسیرهای Ras و P13K/AKT را تحریک می‌کند. این تومورها بجز مسائل مربوط به زیبایی، اهمیت بالینی چندانی ندارند. با این وجود در موارد نادری ممکن است صدها ضایعه به طور ناگهانی به عنوان یک سندرم پارانئوپلاستیک ظاهر شوند. (علامت Lesser-Trelat). بیمارانی که چنین تظاهراتی دارند ممکن است دارای بدخیمی‌های داخلی باشند. شایع‌ترین آنها کارسینوم‌های دستگاه گوارش است که سبب تولید عوامل رشد تحریک‌کننده تکثیر اپیدرمی می‌شوند.

ریخت‌شناسی

کراتوزهای سبورئیک پلاک‌هایی گرد، آگزوفیتیک و سکه‌مانند هستند. قطرشان از چند میلی‌متر تا چند سانتی‌متر متغیر است و ظاهری «چسبنده»^(۱) دارند (شکل ۱۴-۲۳، داخل کادر). این ضایعات خرمایی تا قهوه‌ای تیره بوده دارای سطحی مخملی تا گرانولر می‌باشند. رنگ تیره آنها به ندرت سبب اشتباه با ملانوم شده و به برداشت جراحی می‌انجامد. کراتوز سبورئیک در زیر میکروسکوپ از صفحاتی یکنواخت از سلول‌های کوچک تشکیل شده است که شبیه سلول‌های قاعده‌ای اپیدرم طبیعی هستند (شکل ۱۴-۲۳). پیگمانتاسیون ملانینی متغیری در این سلول‌های شبه قاعده‌ای دیده می‌شود، که مسؤول رنگ قهوه‌ای ظاهر ضایعه می‌باشد. هیپرکراتوز در سطح کراتوز سبورئیک دیده



شکل ۱۳-۲۳. درماتیت هرپتی فرم. (A) رسوب انتخابی اتوآنتی‌بادی IgA در قله پای‌های درم مشخصه این بیماری است. (B) ضایعات شامل تاول‌های سالم و زخمی شده (معمولاً در اثر خاراندن) قرمز رنگ و اغلب گروهی است (که در این بیمار در آرنج و بازوها دیده می‌شود). (C) تاول‌ها با آسیب لایه سلول‌های بازال که ابتدا در اثر تجمع نوتروفیل‌ها (میکروآپسده‌ها) در قله پای‌های درم به وجود می‌آیند، همراهند.

نظر میکروسکوپی آتیبی سلولی در پایین ترین لایه های اپیدرم دیده می شود و معمولاً با هیپرپلازی سلول های بازال (شکل ۱۵B-۲۳) یا با آتروفی و نازکی منتشر سطح اپیدرمی همراه می باشد. درم حاوی الیاف الاستیک ضخیم و آبی - خاکستری است (الاستوز آفتابی)، که ناشی از آسیب مزمن آفتاب می باشد. لایه شاخی ضخیم است و هسته ها در سلول های این لایه باقی مانده اند (پاراکراتوز). در برخی از ضایعات آتیبی در تمام ضخامت اپیدرم مشاهده می شود. چنین ضایعاتی به عنوان اشکال کارسینوم درجای سلول سنگفرشی محسوب می شوند (شکل ۱۵C-۲۳).



شکل ۱۴-۲۳. کراتوز سبورئیک. ضایعات قهوه ای، زبر و موم مانند که به نظر می رسد روی پوست 'چسبیده اند' (داخل کادر). بررسی میکروسکوپی نشان می دهد که ضایعات از تکثیر منظم کراتینوسیت های بازالوئید یکنواخت، با تمایل به ایجاد کیست های کوچک کراتین (کیست های شاخی) تشکیل شده اند.

می شود و حضور کیست های ریز پر از کراتین (کیست های شاخی) و رشد کراتین به سمت پایین و درون توده توموری اصلی (کیست های شاخی کاذب) مشخصه های این بیماری هستند.

ویژگی های بالینی

کراتوز اکتینیک، به صورت شایعی در افراد با پوست روشن دیده می شود و با افزایش سن و میزان تماس با آفتاب بروز آن افزایش می یابد. همانگونه که انتظار می رود، مناطقی از پوست که معمولاً در معرض خورشید هستند (صورت، بازوها، پشت دست ها) از همه بیشتر گرفتار می شوند. می توان این ضایعات را با کرایوتراپی موضعی (فریز کردن سطحی) یا استفاده از عوامل موضعی درمان کرد.

خلاصه

ضایعات پوششی خوش خیم و پیش بدخیم

- کراتوز سبورئیک. پلاک های گرد و مسطح که از تکثیر یک دست سلول های قاعده ای اپیدرم که گاه حاوی ملانین هستند، ایجاد می شوند. وجود هیپرکراتوز و کیست های پر از کراتین از مشخصات این بیماری است.
- کراتوز اکتینیک. این ضایعات در قسمت هایی از پوست که در معرض آفتابند، دیده می شوند، دارای آتیبی سلولی در قسمت های پایین اپیدرم هستند و به ندرت به سمت کارسینوم درجا پیشرفت می کنند.

تومورهای بدخیم اپیدرم

کارسینوم سلول سنگفرشی

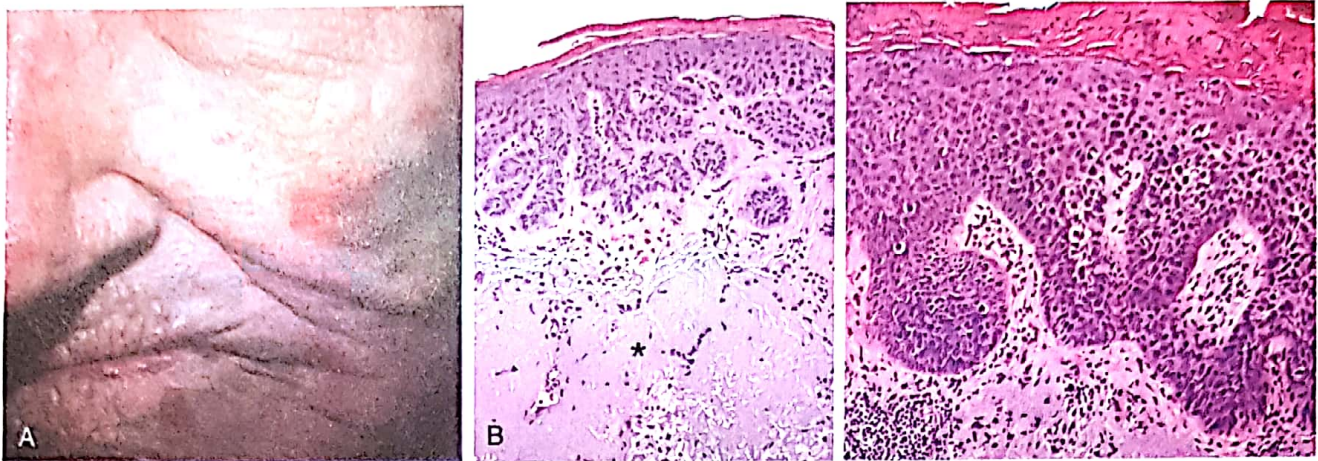
کارسینوم سلول سنگفرشی تومور شایعی است که در نواحی در معرض نور خورشید در افراد مسن رخ می دهد. این تومورها در مردان شایع تر از خانم ها هستند. علاوه بر نور خورشید، سایر عوامل مستعدکننده عبارتند از کارسینوژن های صنعتی (قیرها و روغن ها)، زخم های مزمن، اسکارهای سوختگی قدیمی، خوردن مواد حاوی آرسنیک و اشعه یونیزان. همانند

کراتوز اکتینیک

پیش از بروز بدخیمی واضح در اپیدرم (کارسینوم سلول سنگفرشی)، یک سری تغییرات پیشرونده دیسپلاستیک به وقوع می پیوندد. از آنجا که این ضایعات معمولاً در اثر تماس مزمن با نور خورشید به وجود می آیند و با تولید بیش از حد کراتین همراه هستند، کراتوز اکتینیک (مرتبط با آفتاب) نامیده می شوند. اینکه آیا تمام کراتوزهای اکتینیک با گذشت زمان منجر به کارسینوم می شوند یا خیر، نامشخص است. بسیاری از ضایعات پسرفت کرده یا پایدار باقی می مانند. با این حال، تعدادی از آنها بدخیم می شوند، به طوری که ریشه کنی موضعی این ضایعات را ایجاب می نماید. درصد بالایی از این ضایعات با جهش های TP53 ناشی از آسیب DNA در اثر پرتوآبی UV همراهند.

ریخت شناسی

کراتوزهای اکتینیک معمولاً قطری کمتر از یک سانتی متر دارند، رنگ آنها خرمایی - قهوه ای یا قرمز است و در لمس خشن (شبه کاغذ سمباده) می باشند (شکل ۱۵A-۲۳). از



شکل ۲۳-۱۵. کراتوز اکتینیک. (A) اکثر ضایعات به دلیل پوسته‌های فراوان، قرمز و زبر (شبه کاغذ سنباده) هستند. این ضایعات را در گونه، بینی و چانه این زن می‌بینید. (B) آتیبی لایه سلولی بازال (دیس پلازی) دارای جوانه‌های اپی‌تلیال همراه با هیپرکراتوز شدید، پاراکراتوز و الاستوز آفتابی درم (علامت ستاره). (C) ضایعات پیشرفته‌تر، کانون‌هایی از آتیبی در تمام ضخامت نشان می‌دهند که به عنوان کارسینوم درجا شناخته می‌شوند.

ریخت‌شناسی

کارسینوم‌های درجای سلول سنگفرشی به صورت پلاک‌های کاملاً مشخص قرمز و پوسته‌دار ظاهر می‌شوند. بسیاری از آنها از کراتوزهای اکتینیک قبلی منشأ گرفته‌اند. ضایعات پیشرفته‌تر و مهاجم، ندولار بوده و میزان پوسته‌ها در آنها متغیر است و ممکن است زخمی شوند (شکل ۲۳-۱۶B). از نظر میکروسکوپی کارسینوم سلول سنگفرشی درجا، با وجود آتیبی بارز سلولی در تمام سطوح اپیدرم، ازدحام هسته‌ها و سازمان‌نیافتگی آنها مشخص می‌شود. تومورهای مهاجم با عبور از غشاء پایه مشخص می‌شوند (شکل ۲۳-۱۶B). این تومورها میزان تمایز متغیری دارند و از تومورهای حاوی سلول‌هایی که در لبول‌های منظم قرار گرفته و نواحی وسیع کراتینیزاسیون دارند تا بدخیمی‌های متشکل از سلول‌های بسیار آناپلاستیک با کانون‌های نکروز و کراتینیزاسیون ناقص و محدود به یک سلول (دیس کراتوز)، متغیر می‌باشند.

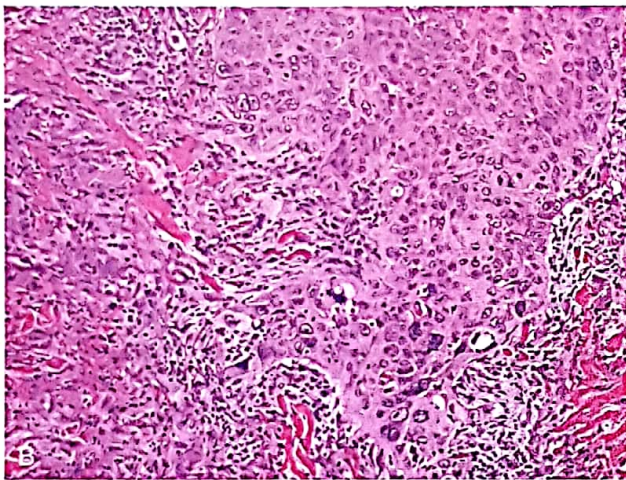
ویژگی‌های بالینی

کارسینوم مهاجم سلول سنگفرشی پوست معمولاً وقتی کوچک و قابل برداشت است، شناسایی می‌شود. کمتر از ۵ درصد موارد در هنگام تشخیص به گره‌های لنفاوی ناحیه‌ای متاستاز داده‌اند. احتمال متاستاز با ضخامت ضایعه و میزان تهاجم به زیرجلد مرتبط می‌باشد. در صورتی که تومور در زمینه کراتوز اکتینیک ایجاد شود، ممکن است رفتار تهاجمی موضعی داشته باشد ولی در کل، تنها پس از مدت‌های طولانی متاستاز می‌دهد، در حالی

کارسینوم سلول سنگفرشی در قسمت‌های دیگر بدن، در پوست نیز ممکن است ضایعات درجا، پیش‌ساز این تومورها باشند.

پاتوژنز

شایع‌ترین عامل خارجی ایجاد کارسینوم سلول سنگفرشی تماس با نور ماورای بنفش است، که سبب آسیب DNA می‌شود (فصل ۵). جهش‌های TP53 ناشی از آسیب DNA حاصل از پرتو UV و نیز جهش‌های فعال‌کننده در HRAS و جهش‌های "حذف عملکرد" در گیرنده‌های Notch (که پیام‌های تنظیم‌کننده تمایز منظم پوشش سنگفرشی طبیعی را منتقل می‌کنند) جهش‌هایی شایع هستند. اشعه ماورای بنفش (مخصوصاً UVB) علاوه بر ایجاد جهش، می‌تواند اثرات گذرای سرکوب ایمنی در پوست ایجاد نماید که این کار را از طریق اختلال در عرضه آنتی‌ژن توسط سلول‌های لانگرهانس انجام می‌دهد. این امر می‌تواند با تضعیف پایداری ایمنی در ایجاد تومور دخالت داشته باشد. افرادی که در اثر شیمی‌درمانی و پیوند عضو، سرکوب ایمنی پیدا کرده‌اند یا دچار گزرودرما پیگمانتوزوم می‌باشند در معرض خطر بالاتری برای ایجاد این تومورها هستند. در دریافت‌کنندگان پیوند به ویژه احتمال همراهی با عفونت HPV بیشتر است. جهش‌های TP53 ناشی از آسیب DNA در اثر پرتو UV و نیز جهش‌های فعال‌کننده HRAS، به صورت شایعی دیده می‌شوند. کارسینوم سلول سنگفرشی پوست مانند سایر جاها می‌تواند به دنبال ضایعات درجا ایجاد شود.



شکل ۱۶-۲۳. کارسینوم سلول سنگفرشی مهاجم. (A) یک ضایعه ندولار و هیپرکراتوتیک در گوش به همراه متاستاز به غده لنفاوی برجسته پشت لاله گوش مشاهده می شود (پیکان). (B) تومور به صورت استتاله های نامنظم از سلول های سنگفرشی آتیپیک به درم تهاجم کرده و به کلاژن نفوذ نموده است. این مورد خاص آکانتولیز را نشان می دهد.

ویژگی های بالینی

به طور تخمینی هر ساله بیش از یک میلیون کارسینوم سلول بازال در ایالات متحده تحت درمان قرار می گیرد. تاکنون مهم ترین عامل خطر مواجهه با نور آفتاب بوده است. کارسینوم سلول بازال در نواحی گرم جنوبی ایالات متحده شایع تر است و میزان بروز آن در نواحی آفتابی نزدیک استوا نظیر استرالیا ۴۰ برابر مناطق شمالی اروپا می باشد. تومورهای منفرد معمولاً با برداشت موضعی درمان می شوند ولی تقریباً در ۴۰ درصد بیماران در عرض ۵ سال یک کارسینوم سلول بازال دیگر ایجاد

که اگر از اسکار سوختگی، زخم ها و پوست نواحی که در معرض آفتاب نمی باشد، منشأ بگیرد، غیر قابل پیش بینی تر رفتار می کند. کارسینوم های سلول سنگفرشی مخاطی (دهانی، ریوی، مری و غیره) معمولاً مهاجم ترند.

کارسینوم سلول بازال

کارسینوم سلول بازال توموری با رشد کند است که ندرتاً متاستاز می دهد. این تومور تمایل دارد در نواحی در معرض آفتاب و در افراد سفیدپوست ایجاد شود.

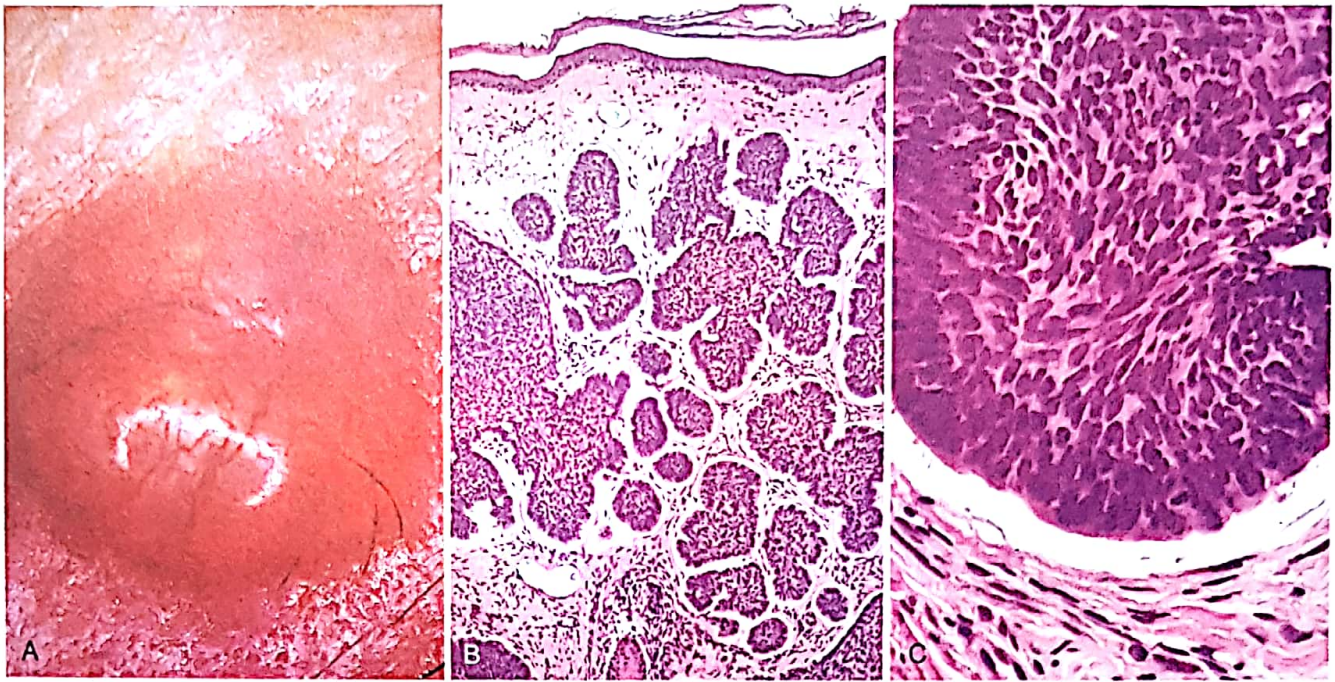
پاتوژنز

کارسینوم سلول بازال با عدم تنظیم مسیر hedgehog همراهی دارد. نقایص ارثی در ژن PTCH (یک سرکوبگر تومور که پیام رسانی مسیر Hedgehog را تنظیم می کند) باعث کارسینوم های خانوادگی سلول بازال در سندرم گورلین می شوند. مسیر Hedgehog یک تنظیم کننده مهم تکامل جنین است و اغلب نقایص تکاملی ظریفی نیز در افراد مبتلا دیده می شود. برخی اجزاء مسیر Hedgehog در اکثریت موارد تکثیر کارسینوم سلول بازال نیز دچار جهش می شوند. همچنین جهش TP53 هم در تومورهای خانوادگی و هم در تومورهای تکثیر شایع است.

ریخت شناسی

از نظر ظاهری کارسینوم های سلول بازال به صورت پاپول های مرواریدی، اغلب با عروق خونی واضح و متسع زیر اپیدرمی (تلانژکتازی) ظاهر می یابند (شکل ۱۷A-۲۳). برخی تومورها دارای پیگمان ملانین هستند و لذا مشابه خال های ملانوسیتی یا ملانوم می باشند. از نظر میکروسکوپی سلول های توموری مشابه سلول های طبیعی لایه بازال اپیدرم (جایی که از آن منشأ گرفته اند) هستند. از آنجا که این تومورها از اپیدرم یا پوشش فولیکولی منشأ می گیرند، در سطوح مخاطی دیده نمی شوند. دو شکل شایع دیده می شود: رشد چند کانونی که از اپیدرم منشأ می گیرد (طرح سطحی) و ضایعات ندولار که رشد عمقی به داخل درم به صورت طناب ها و جزایر سلولی بازوفیلیک با هسته های هیپرکروماتیک، داشته و در ماتریکس استرومایی فیبروتیک یا موسینی شناور هستند (شکل ۱۷B-۲۳). هسته سلول های حاشیه ای تومور، در دورترین قسمت قرار گرفته (طرحی به نام نردبانی^(۱)) و از استروما فاصله می گیرند و یک شکاف مشخص ایجاد می نمایند (شکل ۱۷C-۲۳).

1- Palisading



شکل ۲۳-۱۷. کارسینوم سلول بازال. (A) پاپول مرواریدی با سطح صاف همراه با عروق تلانژکتاتیک مشخصه تومور. (B) تومور از جزایر سلول‌های بازالوئید تشکیل شده که در استرومای فیبروتیک نفوذ کرده‌اند. (C) سلول‌های توموری سیتوپلاسم اندک و هسته‌های کوچک پررنگ دارند که در سمت خارج آشیانه‌های سلولی به صورت نردبانی قرار گرفته‌اند. شکاف بین سلول‌های توموری و استروما یک آرتیفکت برش مشخصه این تومور است.

تکثیرهای ملانوسیتی

خال ملانوسیتی

صراحتاً، اصطلاح خال^(۱) به هر ضایعه مادرزادی پوست گفته می‌شود. خال ملانوسیتی به هر نئوپلاسم خوش‌خیم مادرزادی یا اکتسابی ملانوسیت‌ها اطلاق می‌گردد.

پاتوژنز

خال‌های ملانوسیتی نئوپلاسم‌های خوش‌خیمی هستند که از ملانوسیت‌ها (سلول‌های به شدت دندریتیک که پیگمان تولید می‌کنند و به طور طبیعی در بین کراتینوسیت‌های بازال قرار دارند) منشأ می‌گیرند. رشد پیشرونده و مهاجرت سلول‌های خال از محل اتصال درم و اپیدرم به داخل درم زیرین با تغییراتی همراه است که به عنوان شواهد پیری سلول در نظر گرفته می‌شوند (شکل ۱۸-۲۳). سلول‌های سطحی خال بزرگتر هستند و تمایل به تولید پیگمان ملانین دارند و به صورت آشیانه‌هایی^(۲) رشد می‌کنند، در حالی که سلول‌های عمقی‌تر خال کوچک‌تر بوده و پیگمان بسیار کمی تولید می‌کنند یا اصلاً پیگمانی تولید نمی‌کنند و رشد آنها به شکل طناب‌ها یا سلول‌های منفرد است. عمیق‌ترین

می‌شود. ضایعات پیشرفته ممکن است زخمی شده و تهاجم موضعی گسترده به استخوان‌ها یا سینوس‌های صورت داشته باشند. این حالت معمولاً وقتی رخ می‌دهد که سالیان دراز به این ضایعات توجهی نشود.

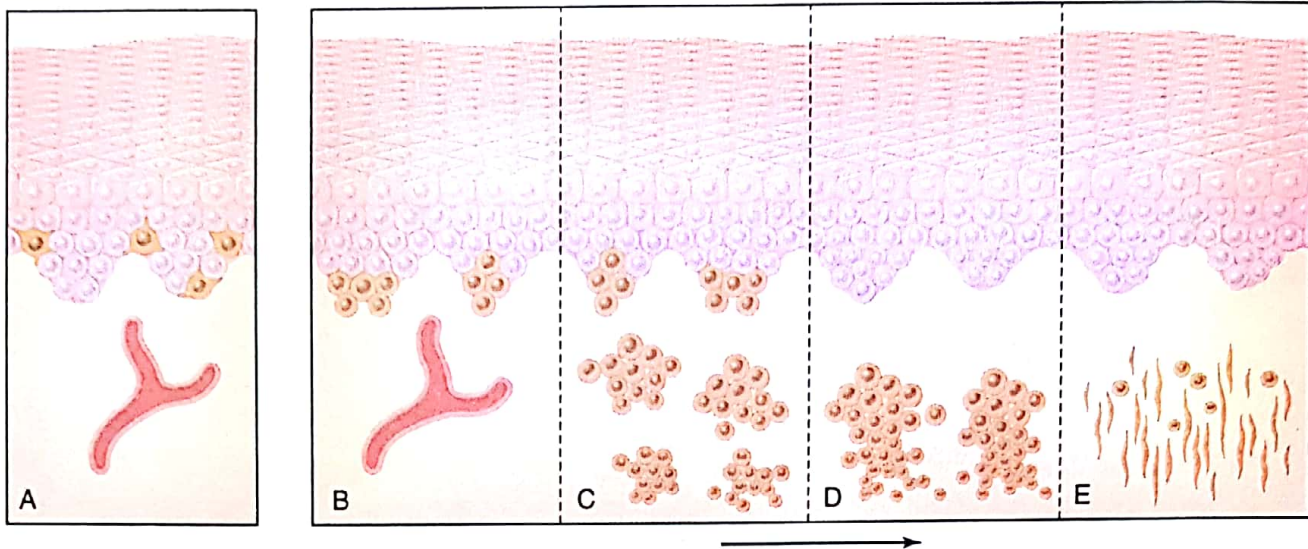
خلاصه

تومورهای بدخیم اپیدرم

- بروز کارسینوم سلول سنگفرشی و کارسینوم سلول بازال با افزایش مواجهه با نور خورشید در طول زندگی مرتبط است.
- کارسینوم سلول سنگفرشی پوست می‌تواند از کراتوزهای آکتینیک ایجاد شود ولی علاوه بر آن، در اثر تماس با مواد شیمیایی، در محل‌های سوختگی حرارتی یا در افراد دارای نقص ایمنی دچار عفونت HPV، نیز به وجود می‌آید.
- کارسینوم سلول سنگفرشی پوست به طور بالقوه توانایی متاستاز دارد ولی در مقایسه با کارسینوم سلول سنگفرشی مخاطات، کمتر تهاجمی است.
- کارسینوم سلول بازال (شایع‌ترین تومور بدخیم در سراسر جهان) توموری با تهاجم موضعی است که با جهش در مسیر Hedgehog همراهی دارد. متاستاز به ندرت رخ می‌دهد.

1- nevus

2- nests



شکل ۱۸-۲۳. مراحل احتمالی در ایجاد خال ملانوسیتی. (A) پوست طبیعی تنها ملانوسیت‌های پراکنده را نشان می‌دهد. (B) خال جانکشنال (C) خال مرکب (D) خال داخل درمی (E) خال داخل درمی با پیری وسیع سلولی.

فعالیت میتوزی هستند. این ضایعات اولیه خال جانکشنال نامیده می‌شوند. در نهایت، اغلب خال‌های جانکشنال به داخل درم زیرین به صورت آشیانه‌ها یا طناب‌های سلولی رشد می‌کنند (خال‌های مرکب)، و در ضایعات قدیمی‌تر، آشیانه‌های اپیدرمی ممکن است کاملاً از بین رفته و خال‌های داخل درمی را تشکیل دهند (شکل ۱۹B-۲۳).

ویژگی‌های بالینی

انواع متعدد خال‌های ملانوسیتی با ناهای متفاوت وجود دارد. گرچه معمولاً این ضایعات فقط به لحاظ زیبایی اهمیت دارند ولی می‌توانند دچار تحریک شده یا ملانوم را تقلید نمایند و نیازمند برداشت جراحی باشند. خال‌های مرکب و داخل درمی معمولاً برجسته‌تر از خال‌های جانکشنال هستند.

خال دیس‌پلاستیک

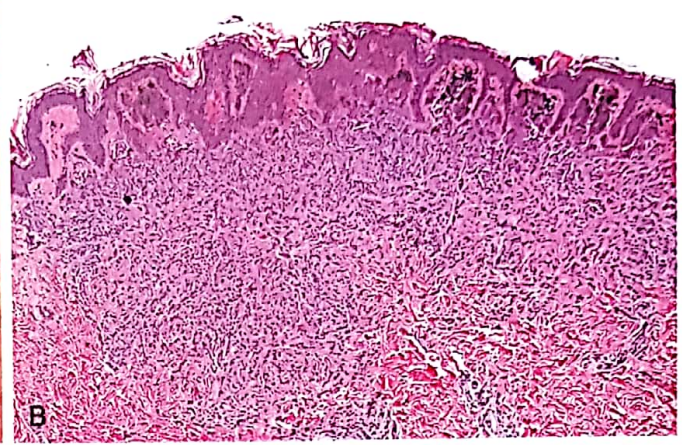
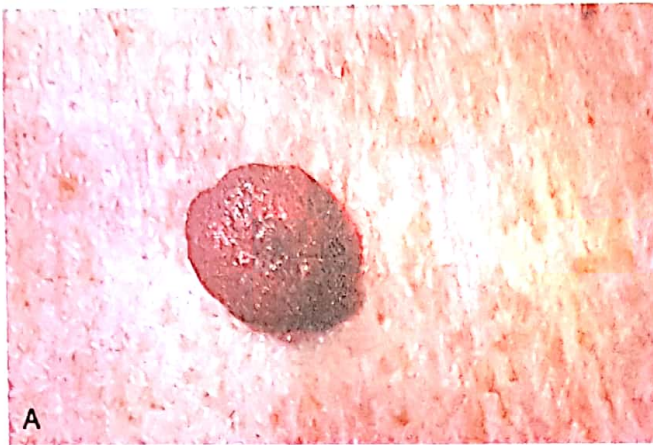
خال‌های دیس‌پلاستیک ممکن است تک‌گیر یا خانوادگی باشند. انواع خانوادگی به طور بالقوه پیش‌ساز ملانوم بوده و به همین دلیل از نظر بالینی اهمیت دارند. همانند خال‌های ملانوسیتی معمول، در خال‌های دیس‌پلاستیک نیز جهش‌های فعال‌کننده NRAS و BRAF به فراوانی یافت می‌شوند و به نظر می‌رسد دارای نقش پاتوژنیک باشند.

سلول‌های خال دوکی‌شکل هستند و به صورت فاسیکول رشد می‌نمایند. این توالی تغییرات ریخت‌شناسی اهمیت تشخیصی دارد، زیرا در ملانوم‌ها مشاهده نمی‌شود. اکثر خال‌های خوش‌خیم دارای جهش فعال‌کننده در BRAF (که یک سرین/ترئونین کیناز را در پایین‌دست RAS در مسیر ERK (کیناز با تنظیم خارج سلولی^(۱) کد می‌کند) یا با شیوع کمتر در خود NRAS می‌باشند. شواهد تجربی مطرح می‌کنند که پیام‌رسانی لجام‌گسیخته BRAF/RAS در ابتدا تکثیر ملانوسیت‌ها را تحریک کرده و به دنبال آن پیری رخ می‌دهد. اینکه چطور این آثار متقابل با هم هماهنگ می‌شوند مشخص نیست، ولی به نظر می‌رسد پیری القاشده که نقش «ترمز» را برای تکثیر سلولی ایفا می‌کند، توضیح می‌دهد که چرا تعداد بسیار اندکی از خال‌ها به نئوپلاسم‌های بدخیم تبدیل می‌شوند.

ریخت‌شناسی

خال‌های ملانوسیتی شایع، پاپول‌هایی کوچک (با قطر ۵mm یا کمتر)، خرمایی تا قهوه‌ای رنگ و با پیگمانتاسیون یکنواخت هستند که حاشیه‌ای مشخص و گرد دارند (شکل ۱۹A-۲۳). ضایعات اولیه از سلول‌های گرد - بیضوی تشکیل شده‌اند که به صورت «آشیانه‌هایی» در طول محل اتصال درم و اپیدرم رشد می‌کنند. هسته‌های آنها یک شکل و گرد است و هستک نامشخص و فعالیت میتوزی کمی دارند یا بدون

1- extracellular regulated kinase



شکل ۲۳-۱۹. خال ملانوسیتی. (A) خال های ملانوسیتی ضایعات نسبتاً کوچک، متقارن و با پیگمانتاسیون یکنواخت می باشند. (B) این خال حاوی ملانوسیت های گردی است که با گسترش به داخل درم، رنگدانه خود را از دست داده و کوچک تر و پراکنده تر می گردند. همه اینها علایم پیری سلولی بوده و ماهیت خوش خیم تکثیر را تأیید می کنند.

ویژگی های بالینی

برخلاف خال های عادی، خال های دیس پلاستیک معمولاً تمایل دارند که در سطوح در معرض آفتاب و غیر در معرض آفتاب به یک میزان ایجاد شوند. سندرم خال دیس پلاستیک خانوادگی قویاً با ملانوم ارتباط دارد به طوری که خطر ایجاد ملانوم در افراد مبتلا نزدیک به ۱۰۰٪ است. در موارد تک گیر به نظر می رسد تنها در افراد دارای ۱۰ یا بیش از ۱۰ خال دیس پلاستیک، خطر ملانوم افزایش می یابد. تبدیل خال دیس پلاستیک به ملانوم هم از نظر بالینی و هم بافت شناسی اثبات شده است. با این وجود این موارد استثناء هستند و اکثر ملانوم ها اولیه بوده و از خال قبلی منشأ نمی گیرند. بنابراین احتمال تبدیل هرگونه خالی اعم از دیس پلاستیک و غیره به ملانوم بسیار بعید بوده و این ضایعات به عنوان نشانگرهای خطر ملانوم مدنظر قرار می گیرند.

ملانوم

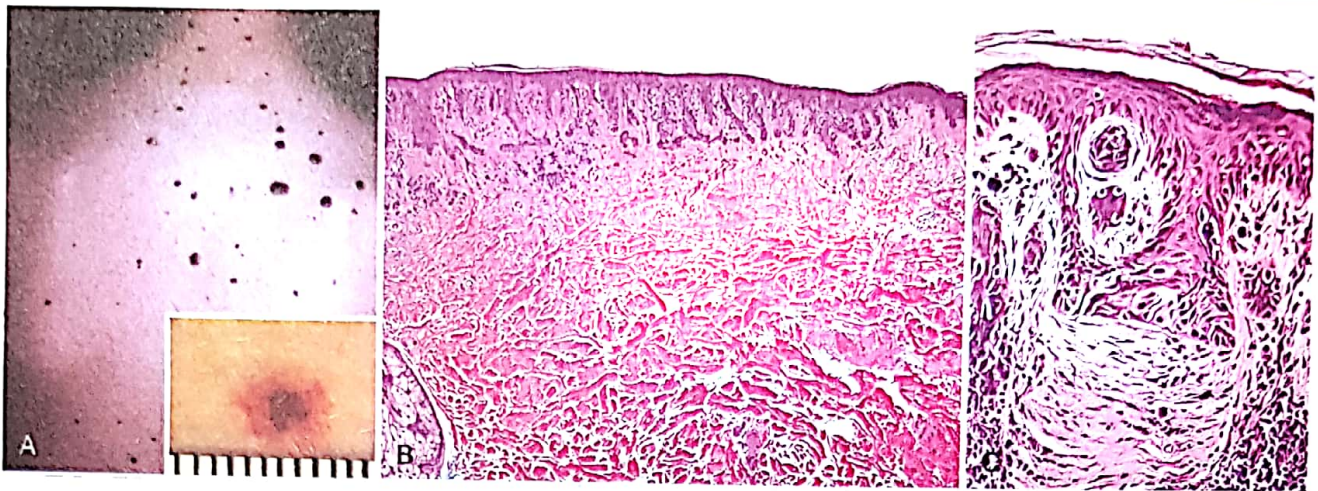
ملانوم در مقایسه با کارسینوم سلول سنگفرشی یا بازال شیوع کمتری دارد ولی بسیار کشنده تر از آنهاست. امروزه به دلیل افزایش آگاهی عموم از علایم اولیه ملانوم های پوستی، اغلب آنها با جراحی درمان پذیر هستند. مع هذا، بروز این ضایعات در طی چند دهه اخیر افزایش یافته که تا حدودی به دلیل افزایش تماس با آفتاب و/یا میزان بالاتر تشخیص در اثر مراقبت های شدیدتر می باشد.

ریخت شناسی

خال های دیس پلاستیک بزرگتر از اکثر خال های اکتسابی هستند (اغلب بزرگتر از ۵ میلی متر) و ممکن است تعداد آنها به صدها عدد برسد. آنها ماکول های مسطح تا پلاک های نسبتاً برجسته، با سطح "زیگی" می باشند. معمولاً آنها میزان پیگمانتاسیون متغیری نشان می دهند (تنوع رنگ^(۱)) و کناره های آنها نیز نامنظم است (شکل A ۲۳-۲۰ داخل کادر). از نظر میکروسکوپی اکثر خال های دیس پلاستیک خال های مرکبی هستند که شواهد سیتولوژیک و ساختاری رشد غیرطبیعی را نشان می دهند. آشیانه های سلول های نووسی در اپیدرم ممکن است بزرگ شده و اتصالات غیرعادی نشان دهند و یا به آشیانه های مجاور متصل شوند (پل بزنند). به عنوان قسمتی از این فرآیند، سلول های منفرد خال جانشین لایه سلولی بازال طبیعی در طول محل اتصال درم و اپیدرم می شوند، و ایجاد هیپرپلازی لنتیجینوس می نمایند (شکل B ۲۳-۲۰). آتیپی سیتولوژیک شامل حاشیه های هسته ای نامنظم و زاویه دار و هیپرکرومازی اغلب دیده می شود (شکل B, C ۲۳-۲۰). تغییرات مربوطه در درم سطحی نیز رخ می دهند که شامل ارتشاح خفیف لنفوسیتی، آزادسازی پیگمان ملانین که توسط ماکروفاژهای درم فاگوسیتوز شده است (عدم نگهداری ملانین^(۲)) و فیبروز خطی که آشیانه های ملانوسیتی اپیدرم را احاطه می کند، می باشند. تغییرات درمی، اجزاء پاسخ میزبان به این ضایعات هستند.

1- variegation

2- melanin incontinence



شکل ۲۰-۲۳. خال دیس پلاستیک. (A) خال‌های نامنظم متعدد در پشت یک بیمار مبتلا به سندرم خال دیس پلاستیک. ضایعات معمولاً قطر بیش از ۵mm و حاشیه نامنظم و پیگمانتاسیون متغیر دارند (داخل کادر). (B) خال دیس پلاستیک مرکب دارای یک جزء درمی مرکزی و یک نشانه^(۱) غیر متقارن است که فقط از ملانوسیت‌های جانکشال تشکیل شده است (هیپر بلازی لنتیجینوس). جزء اول به ناحیه مرکزی که برجسته تر و پررنگ تر است، مربوط بوده (قسمت داخل کادر در شکل A) و جزء دوم مربوط به ناحیه کم رنگ تر و مسطح محیطی می باشد. (C) سایر ویژگی‌های مهم عبارتند از آتپیی سیتولوژیک (هسته‌های نامنظم پررنگ) و فیروز به صورت نوارهای موازی مشخص (به عنوان بخشی از پاسخ میزبان به این ضایعات).

پاتوژنز

همانند سایر بدخیمی‌های پوستی، نور خورشید در ایجاد ملانوم نقش مهمی دارد. بالاترین میزان شیوع آن در پوست در معرض آفتاب و در مناطق جغرافیایی نظیر استرالیا است، که تماس با آفتاب زیاد بوده و اکثر افراد پوستی روشن دارند. تماس شدید و متناوب در سن پایین بسیار مضر است. اخیراً مطالعات «تعیین توالی عمیق»^(۲) نشان داده است که ژنوم تومور حاوی هزاران جهش اکتسابی است که اکثر آنها اثری^(۳) مطابق با آسیب DNA ناشی از UV دارند. با این حال، نور خورشید تنها عامل مستعدکننده نیست. همان‌طور که قبلاً در مبحث سندرم خال دیسپلاستیک خانوادگی ذکر شد، استعداد ارثی نیز در این امر نقش دارد.

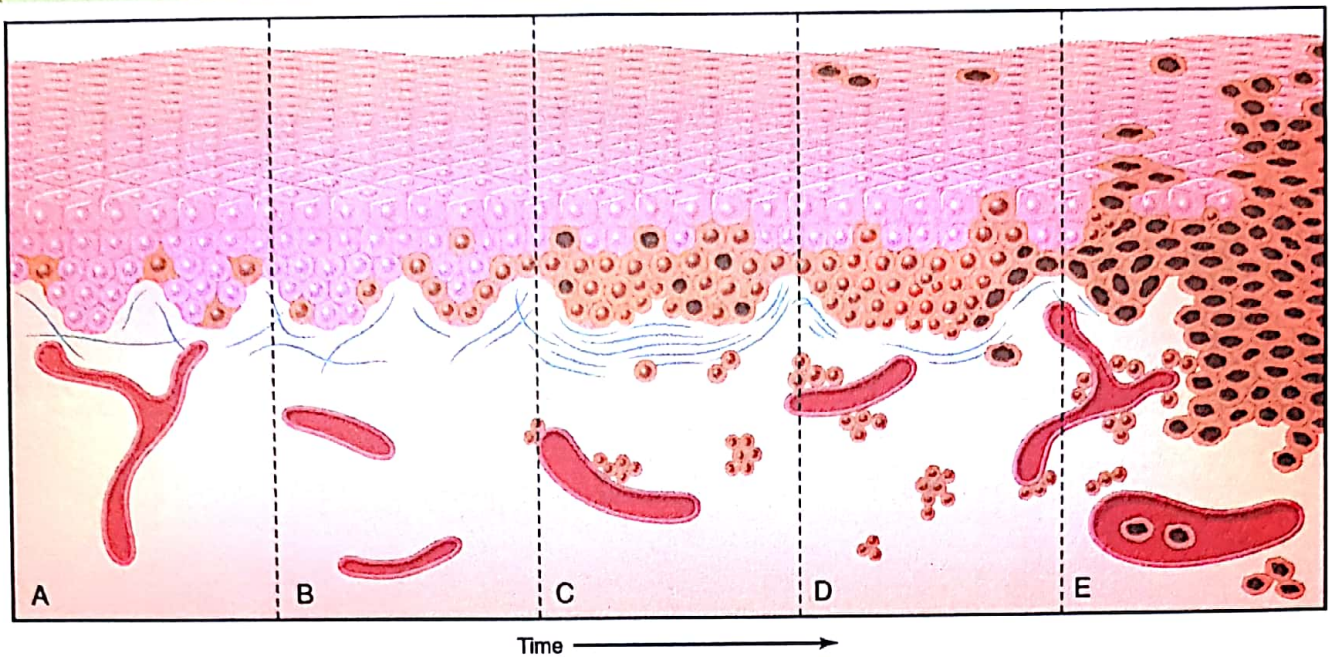
عقیده بر این است که همانند سایر سرطان‌ها، ملانوم هم به شیوه گام به گام از ضایعات پیش ساز منشأ می گیرد (شکل ۲۱-۲۳). مراحل کلیدی تشکیل تومور با رشد شعاعی و عمودی مشخص می شوند. رشد شعاعی نشان دهنده تمایل اولیه ملانوم به رشد افقی درون اپیدرم (درجا) و معمولاً برای مدت زمان طولانی، می باشد (شکل ۲۱D-۲۳). در طی این مرحله، سلول‌های ملانومایی توانایی متاستاز ندارند و رگسازی را تحریک نمی کنند. با گذشت زمان، یک مرحله رشد عمودی اضافه شده و در این زمان تومور به سمت پایین به داخل لایه‌های عمقی تر درم به صورت توده گسترش یافته‌ای که فاقد تمایز سلولی است

رشد می کند (شکل E ۲۱-۲۳). پیش درآمد این حادثه، بروز یک ندول در ضایعه مسطح قبلی است و با ظهور یک رده از سلول‌های دارای ظرفیت متاستاز همزمانی دارد (شکل ۲۲A-۲۳).

بیشتر ملانوم‌ها به صورت تک گیر رخ می دهند ولی تعدادی از آنها هم ارثی هستند (میزان گزارش شده از کمتر از ۵ درصد تا ۱۰ درصد متغیر است). آنالیز ژنتیک مولکولی موارد خانوادگی و تک گیر، اطلاعات مهمی درباره پاتوژنز ملانوم فراهم آورده است. همانند سایر تومورها، تغییر شکل بدخیم ملانوسیت‌ها یک فرآیند چند مرحله‌ای است که بر اثر جهش‌های فعال کننده در پروتئوکوزن‌ها و از دست رفتن فعالیت ژن‌های سرکوبگر تومور رخ می دهد. جهش‌های رده زایا در ژن CDKN2A (که بر روی 9p21 قرار گرفته است) در ۴۰٪ موارد نادر ابتلا به ملانوم خانوادگی دیده می شود. این ژن، سرکوبگر تومور p16 (یک مهارکننده کیناز وابسته به سیکلین که انتقال از G₁ به S چرخه سلولی را به روش وابسته به پروتئین رتینوبلاستوم تنظیم می کند) را کد می نماید (فصل ۵). ژن CDKN2A در برخی تومورهای تک گیر نیز در اثر متیلاسیون خاموش می گردد. در تعداد زیادی از ملانوم‌ها جهش‌های فعال کننده سوماتیک در پروتئوکوزن‌های NRAS یا BRAF مشاهده می شود. این

1- Shoulder
3- signature

2- Deep sequencing



شکل ۲۱-۲۳. مراحل احتمالی در تشکیل ملانوم. (A) پوست طبیعی تنها ملانوسیت‌های پراکنده را نشان می‌دهد. (B) هیپرپلازی ملانوسیتی لنیجینوس (C) خال مرکب لنیجینوس با ساختار و ویژگی‌های سیتولوژیک غیرطبیعی (خال دیسپلاستیک). (D) مرحله رشد اولیه یا شعاعی در ملانوم (سلول‌های بزرگ تیره در اپیدرم) که از یک خال منشأ گرفته است. (E) ملانوم در مرحله رشد عمودی و دارای ظرفیت ایجاد متاستاز. توجه کنید که در اکثر موارد ملانوم هیچ خال ملانوسیتی به عنوان پیش‌ساز شناسایی نمی‌شود. عقیده بر این است که ملانوم‌هایی که به صورت اولیه ایجاد می‌شوند احتمالاً مسیر مشابهی را طی می‌کنند.

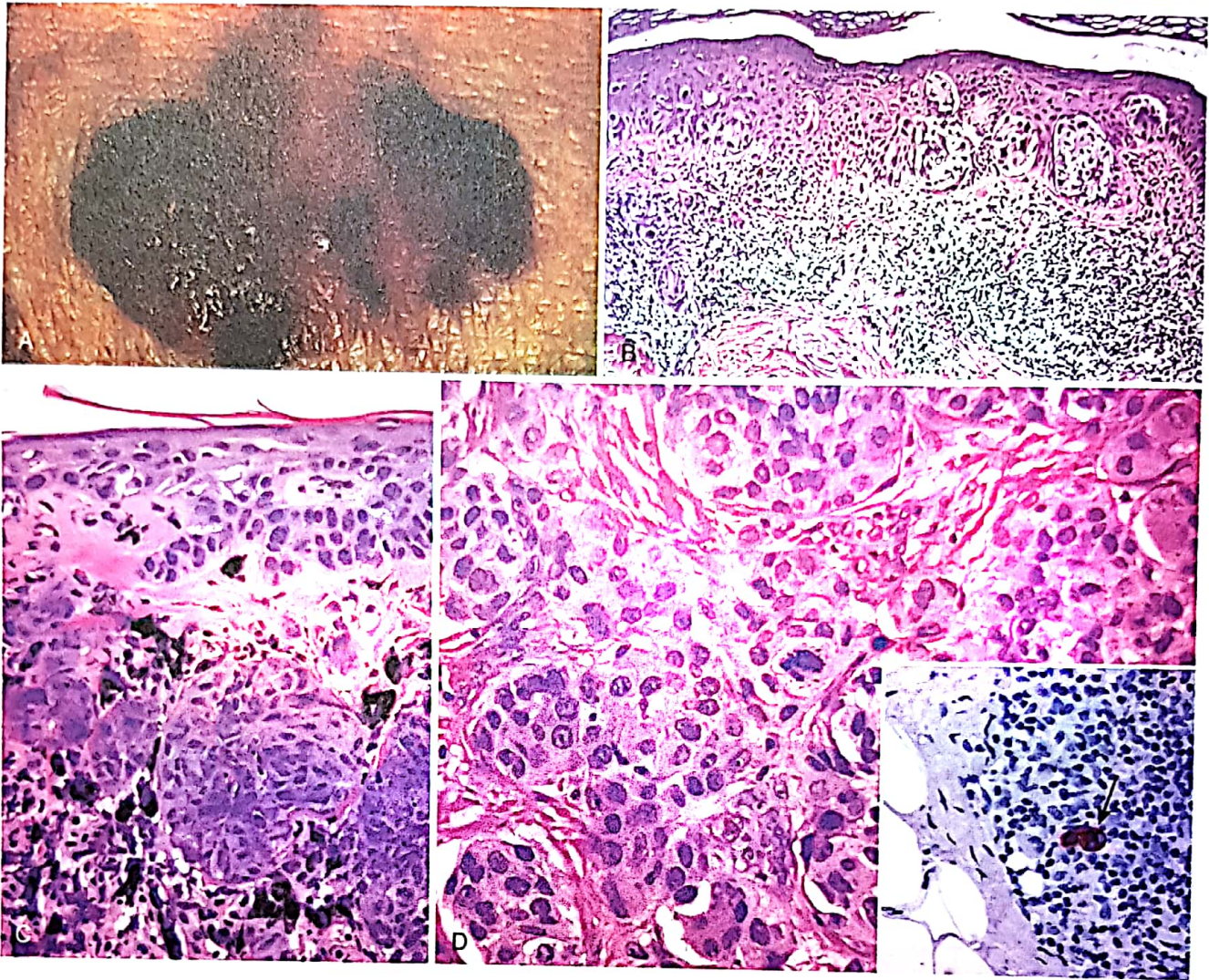
از نظر میکروسکوپی سلول‌های بدخیم در طی مراحل رشد شعاعی و عمودی به ترتیب به صورت آشیانه‌های نامشخص یا سلول‌های منفرد در تمام سطوح اپیدرم (گسترش پاژتوئید) و به شکل ندول‌های گسترش‌یافته، در درم رشد می‌کنند (اشکال ۲۳-۲۲B,C). قابل توجه آنکه ملانوم‌های با گسترش سطحی^(۱) اغلب همراه پاسخ لنفوسیتی قابل توجهی هستند (شکل ۲۳-۲۲B)، خصوصیتی که ممکن است نشان‌دهنده پاسخ میزبان به آنتی‌ژن‌های اختصاصی تومور باشد.

ماهیت و وسعت مرحله رشد عمودی تعیین‌کننده رفتار بیولوژیک ملانوم هستند. با ثبت و استفاده از مجموع اینها و سایر متغیرها، امکان پیشگویی صحیح پیش‌آگهی وجود دارد. هر یک از سلول‌های ملانومایی معمولاً به طور قابل توجهی از سلول‌های خال بزرگ‌ترند. آنها دارای هسته‌های بزرگ با حدود نامنظم و کروماتین متراکم در محیط غشای هسته و هستک برجسته ائوزینوفیل "قرمز گیلاسی" می‌باشند (شکل ۲۳-۲۲D). رنگ‌آمیزی‌های ایمونوهیستوشیمی می‌توانند در شناسایی مناطق متاستاتیک کمک کنند (شکل ۲۳-۲۲D داخل کادر).

جهش‌ها که با فعال کردن مسیر ERK (پروتئین کیناز با تنظیم سیگنال خارج سلولی) باعث تکثیر و بقای سلولی می‌شوند، در مجموع به شکلی دوجانبه تأثیر گذارند، زیرا BRAF در پایین دست RAS عمل می‌کند. فقدان عملکرد PTEN نیز به فراوانی دیده می‌شود که یک تنظیم‌کننده منفی مهم در مسیر PI3K-AKT بوده و سبب رشد و بقا می‌گردد. برخی از ملانوم‌ها، به ویژه آنها که از انتهاها یا نواحی مخاطی منشأ می‌گیرند، جهش‌های فعال‌کننده در تیروزین کیناز گیرنده C-KIT دارند. عواملی که به طور انتخابی BRAF و C-KIT را مهار می‌کنند در بیماران دچار بیماری متاستاتیک و دارای جهش در BRAF و C-KIT با پاسخ‌های بسیار خوبی همراه بوده‌اند. اینها به عنوان مثال‌هایی امیدبخش از درمان‌های هدفمند مولکولی در یک بیماری ناامیدکننده محسوب می‌شوند.

ریخت‌شناسی

ملانوم‌ها برخلاف خال خوش‌خیم، تغییرات بارزی را در میزان پیگمانتاسیون نشان می‌دهند، که به صورت هاله‌هایی به رنگ‌های سیاه، قهوه‌ای، قرمز، آبی تیره و خاکستری ظاهر می‌شوند (شکل ۲۳-۲۲A). کناره‌های ملانوم نامنظم بوده و معمولاً «دندان‌دار» می‌باشند.



شکل ۲۲-۲۳. ملانوم. A، در بررسی بالینی، ضایعات بزرگتر از خال هستند و دارای حدود نامشخص و پیگمانتاسیون می‌باشند. نواحی مسطح (ماکولار) نشان‌دهنده مراحل اولیه رشد سطحی (رادیال) هستند در حالی که مناطق برجسته اغلب دال بر تهاجم درم (رشد عمودی) می‌باشند. B، مرحله رشد شعاعی (رادیال)، با انتشار آشیانه‌ها و سلول‌های منفرد ملانومی داخل اپیدرم. C، مرحله رشد عمودی، با تجمعات ندولار سلول‌های توموری ارتشاح یافته درون درم (اپیدرم در سمت راست قرار دارد). D، سلول‌های ملانومی هسته‌های هیپرکروم با اندازه‌ها و اشکال متفاوت همراه با هستک برجسته دارند. در اغلب موارد میتوزها، شامل شکل‌های آتیپیک همانند آنچه در مرکز این میدان دیده می‌شود، وجود دارند. تصویر داخل کادر یک عقده لنفاوی نگهبان (sentinel) را نشان می‌دهد که حاوی دسته کوچکی از سلول‌های ملانومی متاستاتیک (پیکان) است که توسط رنگ آمیزی بامارکر ملانوسیت HMB-45 شناسایی می‌شوند.

ویژگی‌های بالینی

اگرچه اکثر این ضایعات در پوست ایجاد می‌شوند، ولی می‌توانند سایر نواحی شامل سطوح مخاطی دهان و مقعدی تناسلی، مری، منتر و چشم را نیز مبتلا کنند. توضیحات زیر در مورد ملانوم‌های پوستی است.

ملانوم پوست معمولاً بدون علامت است، اگرچه ممکن است اولین علامت خارش باشد؛ مهم‌ترین علامت بالینی تغییر رنگ یا اندازه یک ضایعه پیگمانته است. علایم بالینی هشداردهنده ملانوم عبارتند از:

(۱) بزرگ شدن سریع یک خال قدیمی

(۲) خارش یا درد یک ضایعه

(۳) بروز یک ضایعه پیگمانته جدید در بزرگسالی

(۴) نامنظمی کناره‌های یک ضایعه پیگمانته

(۵) وجود رنگ‌های مختلف در یک ضایعه پیگمانته.

این اصول به صورت ABCهای ملانوم بیان می‌شوند: (a) غیرقرینگی (asymmetry)، (b) حاشیه (border)، (c) رنگ (color)، (d) قطر (diameter) و (e) تغییر (evolution) (تغییر یک خال قدیمی). شناسایی ملانوم و مداخله درمانی سریع حقیقتاً اهمیت دارد. اکثریت ضایعات سطحی با جراحی درمان می‌شوند، در حالی که ملانوم متاستاتیک پیش‌آگهی بدی

(نظیر CTLA-4 و PD-1) را بلوک می‌کنند مشاهده است. اینها «ترمزهای» موجود روی ایمنی ضد تومور را در میزبان «آزاد» می‌نمایند.

خلاصه

- ضایعات ملانوسیتی، خوش خیم و بدخیم
- بیشتر خال‌های ملانوسیتی جهش‌های فعال‌کننده در BRAF یا به میزان کمتر در NRAS دارند ولی اکثریت خال‌ها تغییر شکل بدخیم نمی‌یابند.
- بیشتر خال‌های دیس‌پلاستیک تک‌گیر نشانه خطر ملانوم هستند و نه ضایعات پیش‌بدخیم. آنها با آتیپی سلولی و ساختاری مشخص می‌شوند.
- ملانوم یک بدخیمی به شدت تهاجمی است. تومورهایی با ضخامت تنها چند میلی‌متر، می‌توانند متاستازهای کشنده ایجاد کنند.
- در بیشتر موارد، ملانوم از شکل داخل اپیتلیومی (درجا) به شکل مهاجم (درمی) پیشرفت می‌کند. خصوصیات تومور درمی مثل ضخامت و فعالیت میتوزی با بقای بیمار مرتبط است.

دارد.

احتمال بروز متاستاز با اندازه‌گیری عمق تهاجم ندول در فاز رشد عمودی از بالای لایه گرانولار اپیدرم رویی برحسب میلی‌متر، قابل پیش‌بینی است (ضخامت Breslow). خطر متاستاز همچنین در تومورهای دارای میزان میتوز بالا و در آنهایی که قادر به برانگیختن پاسخی ایمنی موضعی نیستند، افزایش می‌یابد. متاستاز نه تنها غدد لنفاوی منطقه‌ای را درگیر می‌کند بلکه می‌تواند از طریق خون در کبد، ریه‌ها، مغز و تقریباً هر محل دیگری کاشته شود. بیوپسی از غده لنفاوی نگهبان (اولین غده‌های) درناژکننده ملانوم اولیه) در زمان جراحی، اطلاعات بیشتری در مورد تهاجمی بودن این تومورها فراهم می‌آورد.

در بعضی موارد، متاستازها برای اولین بار سال‌ها پس از خارج کردن تومور اولیه با جراحی ظاهر می‌شوند، که نشان‌دهنده فاز نهفتگی طولانی تومور است. در این دوره ممکن است تومور توسط پاسخ ایمنی میزبان تحت کنترل قرار گیرد. شناسایی نقش احتمالی پاسخ ایمنی میزبان منجر به انجام مطالعاتی درباره اثر درمانی تنظیم‌کننده‌های ایمنی شده است. پاسخ‌های مؤثری در برخی مبتلایان به ملانوم پیشرفته به ویژه با استفاده از آنتی‌بادی‌هایی که مهارکننده‌های درون‌زاد پاسخ‌های ایمنی

واژه‌یاب

آ

- آدیوکاین‌ها، ۵۶۲
 آربوویروس‌ها، ۶۷۱
 آرتریت تاکایاسو، ۴۳
 آرتریت توفوسی مزمن، ۶۱۹
 آرتریت چرکی، ۶۲۲
 آرتریت روماتوئید (RA)، ۶۱۴
 آرتریت روماتوئید جوانان، ۶۱۸
 آرتریت سلول غول‌پیکر (تمپورال)، ۴۲
 آرتریت عفونی، ۶۲۲
 آرتریت لایم، ۶۲۳
 آرتریواسکلروز هیپرپلاستیک، ۲۰
 آرتریواسکلروزیس، ۲۲
 آرتریولواسکلروز هیالن، ۵۶۵، ۲۰
 آرتریولواسکلروز هیپرپلاستیک، ۲۹۳
 آزیستوز، ۲۱۲
 آژنزی، ۴۳۵
 اسپرژیلوس، ۷۰۹
 اسپرژیلوس برونکوپولمونری آلرژیک، ۲۴۸
 اسپرژیلوس فلاووس، ۴۲۴
 اسپرژیلوس مهاجم، ۲۴۸
 اسپرژیلوما، ۲۴۸
 استروسیست جمیستوسیتی، ۶۵۱
 استروسیتوم، ۶۹۲
 استروسیتوم منتشر، ۶۹۳
 استروسیتوم‌های پیلوسیتی، ۶۹۳
 استروسیست‌های فیبریلاری، ۶۵۱
 استریکسی، ۶۸۳، ۳۸۳
 آسم، ۲۰۰
 آسم آنوپیک، ۲۰۱
 آسم پایدار، ۲۰۴
 آسم دارویی، ۲۰۳
 آسم شغلی، ۲۰۳
 آسم غیرآنوپیک، ۲۰۱
 آسیب اکسونی منتشر، ۶۶۲
 آسیب اندوتلیال، ۲۶
 آسیب حاد کلیوی، ۲۶۳
 آسیب ریوی حاد، ۱۹۱
 آسیب سلول آسینی، ۴۳۸
 آسیب ضد ضربه‌ای، ۶۶۲
 آسیب ضربه‌ای، ۶۶۲
 آسیب عروقی ناشی از ضربه، ۶۶۳
 آسیب مزمن اندوتلیال، ۲۶
 آسیب نوروئی، ۶۵۰
 آسیب‌های پارانشیمی ناشی از ضربه، ۶۶۲
 آسیت، ۳۸۶
 آسیت شیلوس، ۵۲
 آکانتوموبا، ۶۷۶
 آکرومگالی، ۵۳۱
 آکندروپلازی، ۵۹۲
 آلفا - تالاسمی، ۱۲۸
 آلوتولیت آلرژیک، ۲۱۷
 آلوتولیت فیروزان کریپتوژنیک، ۲۰۶
 آمبولی ریوی، ۵۱
 آمبولی زینی شکل، ۲۲۰
 آمپیم، ۲۳۳، ۲۲۸
 آمپیم سلی، ۲۳۹
 آمپیم کیسه صفرا، ۴۲۹
 آمفیبول، ۲۱۲
 آمفیزم، ۱۹۴
 آمفیزم بولوس، ۱۹۸
 آمفیزم تمام آسینی (تمام لبولی)، ۱۹۵
 آمفیزم جبرانی، ۱۹۸
 آمفیزم دیستال آسینی (پاراسیتال)، ۱۹۵
 آمفیزم مرکز آسینی (مرکز لبولی)، ۱۹۵
 آمفیزم نامنظم، ۱۹۶
 آنازارک، ۶۵
 آنتراکوز ریوی، ۲۱۰
 آنتی‌بادی ضد GBM، ۲۸۲
 آنتی‌بادی‌های ضد سلول اندوتلیال، ۴۲
 آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B، ۳۹۵
 آنتی‌ژن لنفوسیتی پوستی، ۷۰۱
 آنتی‌ژن مرکزی هپاتیت B، ۳۹۵
 آنورت دومجراحی، ۳۸
 آنورتیت سلول غول‌پیکر، ۴۲
 آبسه دورلوزه‌ای ("quinsy")، ۲۵۹
 آبسه ریوی، ۲۳۲
 آبسه‌های ستاره‌ای، ۴۷۵
 آبسه‌های مغزی، ۶۷۰
 آپلازی، ۵۹۱
 آپوپلکسی هیپوفیز، ۵۲۷
 آتاکسی فریدریش، ۶۹۱
 آنرزی صفراوی، ۴۳۱
 آنرواسکلروزیس، ۲۲
 آنروپی بیضه، ۴۵۰
 آنروما، ۲۲
 آنلکتازی، ۱۹۰
 آنلکتازی انقباضی، ۱۹۱
 آنلکتازی پاسیو، ۱۹۰
 آنلکتازی جذبی، ۱۹۰
 آنلکتازی فشاری، ۱۹۰
 آنلکتازی relaxation، ۱۹۰
 آدرنالیت خودایمن، ۵۸۲
 آدرنالیت سلی، ۵۸۲
 آدنوکارسینوم‌ها، ۲۵۱
 آدنوکارسینوم‌های اولیه لوله‌های فالوپ، ۴۹۸
 آدنوم کبدی، ۴۲۲
 آدنوم مترشحه‌آلدوسترون، ۵۷۹
 آدنوم‌های پاراتیروئید، ۵۵۴
 آدنوم‌های تیروئید، ۵۴۴
 آدنوم‌های تیروتروف، ۵۳۲
 آدنوم‌های سلول سوماتوتروف، ۵۳۱
 آدنوم‌های سلول کورتیکوتروف، ۵۳۱
 آدنوم‌های سمی، ۵۴۴
 آدنوم‌های گونادوتروف، ۵۳۲
 آدنوم‌های هیپوفیزی، ۵۲۷
 آدنومیوز، ۴۹۰
 آدنوهیپوفیز، ۵۲۶

الف

بیماری های اکتسابی استخوان، ۵۹۳
بیماری های پریونی، ۶۷۶
بیماری های پوستی، ۷۰۱
بیماری های تاولی (بولوز)، ۷۱۱
بیماری های تیروئید، ۵۳۴
بیماری های حاملگی، ۵۰۶
بیماری های دریچه ای قلب، ۹۳
بیماری های عروق مغزی، ۶۵۴
بیماری های قلبی مادرزادی سیانوتیک، ۶۷
بیماری های کبدی ناشی از دارو، ۳۸۷
بیماری های مادرزادی استخوان، ۵۹۱
بیماری های منتقله از طریق جنسی، ۴۶۶
بیماری های میلین زدای CNS، ۶۷۸
بیماری های هیپوفیزی، ۵۲۷
بیماری minimal-change، ۲۷۱

پ

پاپول، ۷۰۲
پاپیلوم حنجره، ۲۶۱
پاپیلوم داخل مجرای، ۵۱۶
پاپیلوم سنگفرشی حنجره، ۲۶۱
پارااکرتوز، ۷۰۲
پارامیکسوویروس، ۵۹۶
پارکینسونیسم، ۶۸۷
پاسخ دسموپلاستیک، ۴۴۵
پانکراتیت حاد، ۴۳۶
پانکراتیت مزمن، ۴۴۰
پانکراتیت نکروز دهنده حاد، ۴۳۷
پانکراس، ۴۳۴
پانکراس حلقوی، ۴۳۵
پانکراس درون ریز، ۵۵۷
پانکراس دوتایی، ۴۳۵
پانکراس نابجا، ۴۳۵
پانوس، ۶۱۳، ۶۱۶
پپتید روده ای وازواکتیو (VIP)، ۵۵۱
پدیده رینود، ۴۹، ۶۱۸
پدیده کوپنر، ۷۰۶
پرادراری، ۵۶۹
پرخروری، ۵۶۹
پرکاری قشر غده فوق کلیه، ۵۷۵
پرکاری هیپوفیز، ۵۲۷
پرنوشی، ۵۶۹
پروتئین های بنس - جونز، ۱۶۱

بلاستوما یسس درماتیتیدیس، ۲۴۱
بلاستوما یکوز، ۲۴۱
بورلیوز عصبی، ۶۷۰
بهبودی، ۲۲۸
بیلی روبین، ۳۸۱
بیلی وردین، ۳۸۱
بیماری آدیسون، ۵۸۲
بیماری آلزایمر، ۶۸۴
بیماری التهابی لگن، ۴۷۲
بیماری انسدادی مزمن ریوی (COPD)، ۱۹۴
بیماری اولیر، ۶۰۶
بیماری ایسکمیک قلبی، ۲۳
بیماری برگر، ۴۸
بیماری بازه خارج پستانی، ۴۸۲
بیماری بازه نوک پستان، ۵۲۰
بیماری تخمدان پلی کیستیک، ۴۹۸
بیماری تروفوبلاستیک حاملگی، ۵۰۷
بیماری «جنون گاوی»، ۶۷۶
بیماری خراش گربه، ۱۴۸
بیماری دژنراتیو مفصل، ۶۱۳
بیماری روماتیسمی دریچه ها، ۹۶
بیماری روماتیسمی قلب، ۹۶
بیماری ریوی - ارزنی، ۲۳۸
بیماری عروق مغزی ناشی از افزایش فشارخون، ۶۶۰

بیماری فون هیل لیندو، ۵۴
بیماری فون - هیل - لیندو، ۷۰۰
بیماری قلبی ناشی از افزایش فشارخون ریوی، ۹۲
بیماری کارسینوئید قلبی، ۱۰۲
بیماری کاوازاکی، ۴۵
بیماری کبدی ناشی از الکل، ۴۰۳
بیماری کروتزفلت - جاکوب، ۶۷۷
بیماری کلیه پلی کیستیک اتوزومی غالب (نوع بالغین)، ۲۹۶
بیماری کلیه پلی کیستیک اتوزومی مغلوب (نوع کودکان)، ۲۹۷
بیماری گریوز، ۵۴۰
بیماری لتر - سیو، ۱۷۷
بیماری مزمن کلیوی، ۲۶۳
بیماری واریانت کروتزفلت - جاکوب، ۶۷۸
بیماری ویلسون، ۴۱۵
بیماری هانتینگتون، ۶۸۹

انسفالوسل، ۶۶۶
انسفالومیلیت منتشر حاد، ۶۸۱
انسفالومیلیت نکروزان خونریزی دهنده حاد، ۶۸۱
انسفالیت قارچی، ۶۷۴
انسفالیت ویروسی، ۶۷۱
انسولینوما، ۵۷۳
انفارکتوس، ۶۵۴
انفارکتوس حاد میوکارد (MI)، ۷۴
انفارکتوس زان [Zahn]، ۴۱۸
انفارکتوس های لاکونار، ۶۶۱
انفارکتوس های مناطق مرزی (Watershed)، ۶۵۵
انگلوزیون های کلاسیک نوع A کودری، ۴۷۷
اورتریت، ۴۷۴
اورمی، ۲۶۳
اوروبیلینوژن، ۳۸۱
اورولیتاز، ۲۹۹
ایسکمی منتشر مغزی، ۶۵۵
ایسکمی موضعی مغزی، ۶۵۵
ایلئوس سنگ صفراوی، ۴۲۸
ایمونوگلوبولین تحریک کننده تیروئید، ۵۴۱
ایمونوگلوبولین های مهارکننده اتصال TSH، ۵۴۱

ب

بافت تیروئید نابجا، ۵۳۴
بالانوپوستیت، ۴۴۸
بالانیت، ۴۴۸
بتا تالاسمی، ۱۲۷
بتا تالاسمی بینابینی، ۱۲۷
بتا - تالاسمی ماژور، ۱۲۷
بحران آپلاستیک، ۱۲۶
بحران های درد، ۱۲۶
بدشکلی های آلت تناسلی مرد، ۴۴۸
بدشکلی های سرخرگی سیاهرگی (AVM)، ۶۵۹
برفک، ۲۴۶
برونشکتازی، ۲۰۴
برونشیت مزمن، ۱۹۹
برونشیول انتهایی، ۱۸۹
برونشیول های تنفسی، ۱۸۹
برونشیولیت مزمن، ۲۰۰
برونکوپنومونی، ۲۲۶
بری بری، ۶۸۲
بلتوما یسین، ۲۱۴

تمايز سيتوتروفوبلاست، ۴۵۳	پیتویسیت، ۵۳۳	پروتئین PAX3-FKHR، ۶۳۰
تنظیم فشارخون، ۱۶	پیل‌یابی، ۴۵۰	پروستاتیت، ۴۵۷
تنظیم‌کننده هدایت عرض‌غشایی فیبروز	پیلونفریت، ۲۶۳	پرولاپس دریچه میترال، ۹۵
سیستی (CFTR)، ۴۳۴	پیلونفریت مزمن، ۲۸۶	پرولاکتینوما، ۵۳۰
تنگی نفس حمله‌ای شبانه، ۶۴	پیونوموتوراکس، ۲۵۸	پره‌اکلامپسی، ۵۱۰
توبرکولوم، ۶۷۰		پرهوایی انسدادی، ۱۹۸
توبروس اسکلروز، ۶۹۹		پستان، ۵۱۱
توده‌های کبدی، ۴۲۱	تابس دورسالیس، ۶۷۰	پستان جنس مذکر، ۵۲۴
توفوس، ۶۱۹	تالاسمی، ۱۲۷	پسودومیگروم صفاقی، ۵۰۲
توکسوپلاسموز مغزی، ۶۷۵	تالاسمی مینور، ۱۲۷	پسوریازیس، ۷۰۵
تومور آبستنی، ۵۳	تامپوناد قلبی، ۱۱۴	پلاک، ۷۰۲، ۶۸۰
تومور برنر، ۵۰۲	تاول، ۷۰۲	پلاک آترواسکلروتیک، ۲۹
تومور پانکوست، ۲۵۴	تب ادرار سیاه، ۱۳۵	پلاک‌های فیبرو، ۳۰
تومور دسموئید، ۶۲۸	تب‌خال تناسلی، ۴۷۷	پلوریت، ۲۵۷
تومور فیلودس، ۵۱۵	تب روماتسمی، ۹۶	پلی‌آرتریت گرهی (PAN)، ۴۴
تومور گلوموس (گلومانژیوم)، ۵۴	تجمع لیوپروتئین‌ها، ۲۶	پلی‌آنژیوت میکروسکوپی، ۴۶
تومور نوروپیتالیال دیس‌امبریوپلاستیک، ۶۹۶	تراتوم، ۴۵۳	پمفیگوتید تاولی، ۷۱۲
تومورها و ضایعات شبه‌توموری بافت فیبرو، ۶۲۷	تراتوم کیستیک خوش‌خیم (بالغ)، ۵۰۲	پمفیگوس، ۷۱۱
تومورها و ضایعات شبه‌توموری مفاصل، ۶۲۴	تراتوم‌ها، ۵۰۲	پمفیگوس فولیاسه، ۷۱۲
تومورهای استخوان، ۶۰۲	تراتوم‌های بدخیم نابالغ، ۵۰۳	پمفیگوس ولگاریس، ۷۱۲
تومورهای استخوان‌ساز، ۶۰۴	تراتوم‌های تخصص‌یافته، ۵۰۳	پنوموتوراکس، ۲۵۸، ۲۳۳
تومورهای اندومتريوئید، ۵۰۲	ترانسفرین، ۱۳۶	پنوموکونیوز، ۲۰۹
تومورهای اولیه سلول زایای مغز، ۶۹۷	تراوش جنبی، ۲۵۷	پنوموکونیوز ساده کارکنان زغال سنگ، ۲۱۰
تومورهای بافت چربی، ۶۲۷	ترشح ACTH نابجا، ۵۷۵	پنومونی، ۲۲۴، ۲۲۶
تومورهای بافت نرم، ۶۲۵	ترمبوز سیاهرگ کبدی، ۴۱۹	پنومونی اسپیراسیون، ۲۲۶
تومورهای تروفوبلاستیک محل جفت، ۵۰۹	تروپونین قلبی T و I (TnI و TnT)، ۸۴	پنومونی بینابینی معمول (UIP)، ۲۰۶
تومورهای حنجره، ۲۶۰	ترومبوآنژیوت انسدادی، ۴۸	پنومونی بینابینی همراه با ریزش سلول‌ها
تومورهای سلول بتا، ۵۷۳	ترومبوز جداری، ۸۶	(DIP)، ۲۱۹
تومورهای سلول جزیره‌ای، ۵۷۳	ترومبوسیتوپنی، ۱۸۲	پنومونی پنوموسیستیس، ۲۴۴
تومورهای عضلات اسکلتی، ۶۳۰	ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین، ۱۸۳	پنومونیت افزایش حساسیتی، ۲۱۷
تومورهای عضلات صاف، ۶۳۱	ترومبوفلیت، ۵۰	پنومونیت ناشی از پرتوتابی، ۲۱۴
تومورهای غضروف‌ساز، ۶۰۶	ترومبوفلیت مهاجر (سندرم تروسو)، ۴۴۶	پنومونی مزمن، ۲۳۳
تومورهای فیبرو و فیبرو-استخوانی، ۶۰۸	تری‌کومونیا، ۲۷۶	پنومونی ناشی از اسپیراسیون، ۲۳۲
تومورهای فیبرو هیستوسیتی، ۶۲۹	تری‌یدوتیروئین (T3)، ۵۳۴	پنومونی نکروزان، ۲۰۴
تومورهای قلبی، ۱۱۵	تست توبرکولین (مانتو)، ۲۳۴	پنومونی نهان‌زاد سازمان یافته، ۲۰۸
تومورهای قهوه‌ای، ۵۵۵	تغییرات فیبروکیستیک، ۵۱۱	پنومونی‌های آتیبیک اکتسابی از جامعه، ۲۳۰
تومورهای متاستاتیک، ۶۱۲	تغییر هیالین کروک، ۵۷۶	پنومونی‌های اکتسابی از بیمارستان، ۲۳۲
تومورهای نورواکتودرمال اولیه (PNETs)، ۶۱۰	تکثیر عضله صاف، ۲۹	پودوسین، ۲۶۴
تومورهای نورونی، ۶۹۶	تالانژکتازی، ۵۲	پوریورای ترومبوسیتوپنیک ترومبوتیک (TTP)، ۱۸۳
تومورهای CNS، ۶۹۲	تالانژکتازی خونریزی‌دهنده ارثی (بیماری اوسلر - وبر - رندو)، ۵۳	پولیپ اندوسریکس، ۴۹۰
تیروئید زبانی، ۵۳۴	تالانژکتازی‌های عنکبوتی، ۵۳	پولیپ‌های اندومتر، ۴۹۵
تیروئیدیت، ۵۳۷	تمايز سن‌شیشوتروفوبلاست، ۴۵۳	پولیوویروس، ۶۷۳
تیروئیدیت بعد از زایمان، ۵۴۰		

تیروئیدیت دوکرون، ۵۳۸

تیروئیدیت ریدل، ۵۴۰

تیروئیدیت گرانولومایی تحت حاد (دوکرون)، ۵۳۸

تیروئیدیت لنفوسیتی تحت حاد، ۵۴۰

تیروئیدیت لنفوسیتی مزمن، ۵۳۷

تیروئیدیت هاشیموتو، ۵۳۷

تیروتروپین، ۵۳۴

تیروتوکسیکوز، ۵۳۴

تیروکسین (T4)، ۵۳۴

تیموم، ۱۸۸

ج

جایگزینی خزنده، ۶۰۰

جسم رحم، ۴۹۰

جوز هندی، ۴۱۹

جهش منفی غالب، ۵۹۲

جهش GNAS1، ۵۲۹

جهش JAK2، ۱۷۵

چ

چرمی شدن، ۷۰۲

ح

حالت ناقل مزمن، ۳۹۹

حاملگی خارج رحمی، ۵۰۶

حبابچه ها، ۱۹۰

حجم بازدمی اجباری در یک ثانیه (FEV1)، ۱۹۳

حلقه کایزر فلشر، ۴۱۶

حلقه ویلیس، ۳۰، ۱۵

خ

خال، ۷۱۹

خال دیس پلاستیک، ۷۲۰

خال شعله ای، ۵۲

خال لکه شرابی، ۵۳

خال های درمی، ۷۲۰

خال های مرکب، ۷۲۰

خونریزی آدرنال، ۵۸۱

خونریزی اولیه پارانشیم مغزی، ۶۵۸

خونریزی پس از یائسگی، ۴۹۲

خونریزی داخل جمجمه ای، ۶۵۸

خونریزی زیر عنکبوتیه، ۶۵۹

خونریزی شکاف مانند، ۶۶۱

خونریزی های دورت، ۶۵۴

د

درد ارجاعی، ۷۷

درماتوز های التهابی حاد، ۷۰۲

درماتوز های التهابی مزمن، ۷۰۵

درماتوز های عفونی، ۷۰۸

درماتوفیبروم ها، ۶۲۹

درماتیت اسپونژیوتیک، ۷۰۴

درماتیت اگزمایی حاد، ۷۰۳

درماتیت هریتی فرم، ۷۱۴

درموپاتی، ۵۴۰

دریفت آنتی ژنی، ۲۳۱

دژنراسیون لوبار پیشانی - گیجگاهی، ۶۸۷

دژنراسیون میگزومایی دریچه میترال، ۹۵

دژنراسانس نخاعی - مخچه ای، ۶۹۰

دستگاه عصبی، ۶۵۰

دیابت شیرین، ۵۵۷

دیابت شیرین نوع ۲، ۵۶۱

دیابت نوع ۱، ۵۶۰

دیس استوز، ۵۹۱

دیس پلازی آدرنومدولاری، ۵۸۰

دیس پلازی فیبرو، ۶۰۹

دیس پلازی فیبری عضلانی، ۱۶

دیس پنه، ۶۴

دیس کراتوز، ۷۰۲

دیس کرازی های پلاسماسلی مربوطه، ۱۶۰

دیسکسیون، ۳۴

دیسکسیون آئورت، ۳۷

دیس لیپوپروتئینی ها، ۲۷

دیواره های حبابچه ای، ۱۹۰

ر

رابدومیوسارکوم، ۶۳۰

رابرت گریوز، ۵۴۰

راشیتیس، ۵۹۳، ۵۹۷

رتینوپاتی تکثیری، ۵۶۹

رتینوپاتی غیر تکثیری، ۵۶۹

رسوبات آمیلوئید، ۵۵۱

رشته های رزنتال، ۶۵۱

ز

زردی، ۳۸۰

زگیل، ۷۰۹

زگیل کف پا، ۷۱۰

زگیل کف دست، ۷۱۰

زگیل مسطح (وروکا پلانا)، ۷۱۰

زگیل معمولی، ۷۱۰

زمان پروترومبین، ۱۷۸

زمان نسبی ترومبوپلاستین (PTT)، ۱۷۸

ژ

ژن گیرنده a اسید رتینوئیک (RARA)، ۱۷۰

ژن CDKN2A، ۷۲۲

ژن های "محافظتی در مقابل آتروم"، ۲۷

ژنیکوماستی، ۵۲۴

ژن PKD1، ۲۹۶

ژن PKD2، ۲۹۶

ژن PKHD1، ۲۹۷

ژن PRSS1، ۴۳۷

ژینگاتیسم، ۵۳۱

س

سارکوئیدوز، ۲۱۴

سارکوم بوتریوئید، ۴۸۴، ۶۳۰

سارکوم سینوویال، ۶۳۱

سارکوم کاپوزی (KS)، ۵۵

سارکوم یوئینگ، ۶۱۰

سالپنژیت حاد، ۴۷۲

سرخرگچه ها، ۱۳

سرخرگ ها، ۱۳

سرطان بیضه، ۴۵۰

سرطان ریه، ۲۴۹

سرطان ریه با سلول غیرکوچک (NSCLC)، ۲۴۹

سرطان ریه با سلول کوچک (SCLC)، ۲۴۹

سرولوپلاسمین، ۴۱۵

سرویسیت، ۴۸۴

سرویسیت غیرگنوکوکی (NGU)، ۴۷۴

سرویکس خمره ای، ۴۸۸

سطح گلوکز خون، ۵۵۸

سطح hepcidin، ۴۱۳

سکستروم، ۶۰۱

سل ارزنی سیستمیک، ۲۳۹

سل اولیه، ۲۳۶

سل اولیه پیشرونده، ۲۳۷

سل ثانویه، ۲۳۸

سینوویت مزمن، ۶۱۶

ش

شانت پورتی - سیستمیک، ۳۸۶

شانت چپ به راست، ۶۷

شانت راست به چپ، ۶۷

شانت‌های چپ به راست، ۶۸

شانکر، ۴۶۷

شانکر سخت، ۴۶۹

شانکر نرم، ۴۶۹

شانکروئید، ۴۶۹، ۴۷۵

شکستگی استرسی، ۵۹۹

شکستگی بسته، ۵۹۹

شکستگی پاتولوژیک، ۵۹۹

شکستگی جابجاشده، ۵۹۹

شکستگی چند تکه‌ای، ۵۹۹

شکستگی کامل یا ناکامل، ۵۹۹

شکستگی‌های تکه گچی، ۵۹۷

شکل‌گیری مجدد راه‌های هوایی، ۲۰۱

شمارش پلاکت، ۱۷۸

شوگ کاردیوژنیک، ۸۵

شیفت آنتی‌زنی، ۲۳۱

شیلوپریکارد، ۵۲

شیلوئوراکس، ۵۲، ۲۵۸

شیلوسل، ۴۵۰

ص

صفت تالاسمی، ۱۲۷

ض

ضایعات کیمیل‌اشیتل - ویلسون، ۵۶۷

ضرب‌دیدگی، ۶۶۳

ضربه دستگاه عصبی مرکزی، ۶۶۲

ط

طحال‌برداری خودبخودی، ۱۲۶

طوفان تیروئیدی، ۵۳۵

ظ

ظرفیت حیاتی اجباری (FVC)، ۱۹۳

ع

عاجی‌شدن استخوان، ۶۱۳

سندرم کوشینگ مستقل از ACTH، ۵۷۶

سندرم گاردنر، ۶۲۸

سندرم گودپاسچر، ۲۲۳، ۲۸۲

سندرم لش - نیهان، ۶۲۰

سندرم مافوچی، ۶۰۷

سندرم نفروتیک، ۲۶۳، ۲۷۰

سندرم نفروتیک، ۲۶۳، ۲۷۷

سندرم نلسون، ۵۳۲

سندرم واترهاوس - فریدریکسن، ۱۸۱

سندرم‌های آدرنوزیتال، ۵۸۰

سندرم‌های خونریزی‌دهنده منتشر آلونولی، ۲۲۳

سندرم‌های میلودیس‌پلاستیک، ۱۷۰، ۱۷۱

سندرم‌های نئوپلاری درون‌ریز متعدد، ۵۸۷

سندرم‌های هیپوفیز خلفی، ۵۳۳

سندرم همولیتیک - اورمیک (HUS)، ۱۸۳

سندرم هیپرویسکوزیته، ۱۶۳

سندرم McCune-Albright، ۶۰۹

سنگ اسیداوریکی، ۳۰۰

سنگ صفراوی، ۴۲۶

سنگ‌های آمونیوم فسفات منیزیم، ۳۰۰

سنگ‌های سیستمی، ۳۰۰

سنگ‌های شاخ‌گوزنی، ۳۰۰

سودوآنورسم، ۳۳

سوزاک، ۴۷۲

سیاهرگ‌های واریسی، ۵۰

سیرنکس، ۶۶۷

سیرنگومیلی، ۶۶۷

سیروز، ۳۸۳

سیروز الکلی، ۴۰۵

سیروز صفراوی اولیه، ۴۰۹

سیروز صفراوی ثانویه، ۴۳۰

سیروز قلبی، ۶۵

سیست آدنوم سروزی، ۴۴۲

سیستوسارکوم فیلودس، ۵۱۶

سیستی سرکوز، ۶۷۶

سیفیلیس، ۴۶۷

سیفیلیس اولیه، ۴۶۹

سیفیلیس ثالثیه، ۴۶۹، ۴۷۰

سیفیلیس ثانویه، ۴۶۸، ۴۶۹

سیفیلیس عصبی، ۴۷۰

سیفیلیس قلبی عروقی، ۴۷۰

سیفیلیس مادرزادی، ۴۷۱

سیلیکوز، ۲۱۱

سل داخل برونشی، ۲۳۹

سل رودهای، ۲۳۹

سل ریوی پیشرونده، ۲۳۸

سل غیرواکنشی، ۲۳۸

سلول اصلی، ۵۵۲

سلول ریشه‌ای برونکیوآلوتولار (BASCs)، ۲۵۴

سلول لاکونار، ۱۶۵

سلول‌های آسینی، ۴۳۴

سلول‌های اپاندیمی، ۶۵۲

سلول‌های اکسی‌فیل، ۵۵۲

سلول‌های اکسی‌فیل یا هرتل، ۵۳۸

سلول‌های اندوتلیال، ۱۳

سلول‌های خاردار، ۱۳۴

سلول‌های سه‌گوش، ۱۳۴

سلول‌های عضله صاف رگ‌ها، ۱۵

سلول‌های عنکبوتی، ۱۱۵

سلول‌های کرومافین، ۵۸۵

سلول‌های کف‌آلود، ۲۸۰

سلول‌های کلاه‌خودی، ۱۳۴

سلول‌های PP، ۵۵۷

سلول‌های h، ۵۵۷

سلول‌های d، ۵۵۷

سلول‌های l، ۵۵۷

سندرم آلپورت، ۲۸۰

سندرم آیزمنگر، ۶۸

سندرم استورج - وبر، ۵۳

سندرم انسداد سینوزوئیدی، ۴۱۹

سندرم بانتی، ۴۱۸

سندرم بود - کیاری، ۴۱۹

سندرم پانکوست، ۲۵۴

سندرم ترشح نامتناسب ADH (SIADH)، ۵۳۳

سندرم حادکرونری، ۷۴

سندرم دوبین جانسون، ۳۸۲

سندرم دیسترس تنفسی حاد، ۱۹۱

سندرم ژیلبرت، ۳۸۲

سندرم سزاری، ۱۶۸

سندرم سیاهرگ اجوف تحتانی، ۵۱

سندرم سیاهرگ اجوف فوقانی، ۵۱

سندرم شیهان، ۵۳۳

سندرم کارسینوئید، ۲۵۷

سندرم کبدی - کلیوی، ۳۸۷

سندرم کورساکف، ۶۸۲

سندرم کوشینگ، ۵۳۱، ۵۷۵

کارسینوم های قشر آذرئال، ۵۸۴
 کارسینوم های مدولری تیروئید، ۵۴۷
 کارسینوم های هیپوفیز، ۵۳۲
 کالوس استخوانی، ۵۹۹
 کالوس بافت نرم، ۵۹۹
 کالیماتوباکتریوم گرانولوماتیس، ۴۷۶
 کامل، ۵۰۷
 کاندیدا، ۷۰۸
 کاندیدیاز پوستی، ۲۴۶
 کاندیدیاز مهاجم، ۲۴۷
 کانون گان، ۲۳۶
 کبد جوز هندی، ۶۵
 کبدی شدن خاکستری، ۲۲۸
 کبدی شدن قرمز، ۲۲۷
 کپکهای فرصت طلب، ۲۴۷
 کتواسیدوز دیابتی، ۵۷۱
 کتوزنز، ۵۷۱
 کتونمی، ۵۷۱
 کتونوری، ۵۷۱
 کراتوز آکتینیک، ۷۱۶
 کراتوز سبورئیک، ۷۱۵
 کرتینیس، ۵۳۶
 کروپ، ۲۶۰
 کروماتولیز مرکزی، ۶۵۱
 کریپتوکیدیسم، ۴۵۰
 کریپتوکوکوزیس، ۲۴۷
 کریزوتایل ماریچی، ۲۱۲
 کریستال های پیروفسفات کلسیم، ۶۲۲
 کریستال های شارکو - لیدن، ۲۰۳
 کلافه های فیبریلاری، ۶۸۶
 کلانژیت، ۴۳۰
 کلانژیت اسکروزان اولیه، ۴۱۱
 کلدوکولیتاز، ۴۳۰
 کلستاز، ۲۸۱
 کلسترول، ۲۲
 کلسیفیلاکسی، ۵۵۶
 کلیه با مدولای اسفنجی، ۲۹۸
 کمبود تیامین، ۶۸۲
 کمبود کربنیک انهدراز II، ۵۹۳
 کمبود گلوکز ۶ - فسفات دهیدروژناز، ۱۳۱
 کمبود ویتامین B12، ۶۸۳
 کمبود a1 - آنتی تریپسین، ۴۱۶
 کمبود a1 - آنتی تریپسین (AAT)، ۴۱۶

فیبریلایسیون دهلیزی، ۶۴
 فیستول های سرخرگی سیاهرگی، ۱۶

ق

قشر غده فوق کلیه، ۵۷۵
 قوس آئورت، ۴۳

ک

کاپوت مدوزا، ۵۰، ۲۸۷
 کاته کولامین ها، ۵۷۵
 کاردیومیوپاتی، ۱۰۴
 کاردیومیوپاتی آریتموژن بطن راست، ۱۰۸
 کاردیومیوپاتی اتساعی (DCM)، ۱۰۵
 کاردیومیوپاتی تحدیدی، ۱۱۰
 کاردیومیوپاتی حول و حوش زایمان، ۱۰۶
 کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک (HCM)، ۱۰۹
 کارسینوم آدنواسکواموس، ۴۴۶
 کارسینوم آنابلاستیک، ۵۴۷
 کارسینوم التهابی، ۵۲۱
 کارسینوم اندومتر، ۴۹۳
 کارسینوم پاپیلری تیروئید، ۵۴۶
 کارسینوم پروستات، ۴۵۹
 کارسینوم تهاجمی (ارتشاحی)، ۵۲۰
 کارسینوم تهاجمی مجرای، ۵۲۱
 کارسینوم حنجره، ۲۶۱
 کارسینوم زگیلی، ۴۴۹
 کارسینوم سلول بازال، ۷۱۸
 کارسینوم سلول روشن، ۳۰۳
 کارسینوم سلول سنگفرشی، ۷۱۶
 کارسینوم سلول سنگفرشی حنجره، ۲۶۱
 کارسینوم سلول کبدی (HCC)، ۴۲۴
 کارسینوم فیبرولامار، ۴۲۵
 کارسینوم کولوتید (موسینی)، ۵۲۲
 کارسینوم کیسه صفرا، ۴۳۱
 کارسینوم مدولاری، ۵۲۲
 کارسینوم مهاجم لوبولی، ۵۲۱
 کارسینوم نازوفارنکس، ۲۶۰
 کارسینوم های با سلول بزرگ، ۲۵۴
 کارسینوم های پاراتیروئید، ۵۵۴
 کارسینوم های تیروئید، ۵۴۶
 کارسینوم های سلول سنگفرشی، ۲۵۱
 کارسینوم های سلول کوچک ریه، ۲۵۴
 کارسینوم های فولیکولر تیروئید، ۵۴۷

عامل روماتوئید، ۶۱۷
 عدم کفایت فاز لوتئال، ۴۹۲
 عدم نزول بیضه، ۴۵۰
 عدم همزمانی هسته ای - سیتوپلاسمی، ۱۳۸
 عفونت دستگاه ادراری، ۲۶۳
 عفونت های حاد بدون علامت، ۳۹۹
 علامت حلقه O، ۶۰۷
 علامت Auspitz، ۷۰۶
 علامت هومان، ۵۱

غ

غدد پاراتیروئید، ۵۵۲
 غده آذرئال، ۵۷۵
 غده تیروئید، ۵۳۴
 غده هیپوفیز، ۵۲۶
 غشاء پایه گلومرولی (GBM)، ۲۶۴

ف

فتوکروموسیتوم، ۵۸۵
 فارنژیت حاد، ۲۵۹
 فاسیکولایسیون، ۶۹۱
 فاشیت ندولار، ۶۲۷
 فاکتور روماتوئید (RF)، ۶۱۶
 فتق، ۶۵۳
 فتق تونسیلار، ۶۵۴
 فتق زیرداسی، ۶۵۳
 فتق وری چادرینه ای، ۶۵۳
 فروپورتین، ۱۳۶
 فریتین سرم، ۱۳۶
 فلج مغزی، ۶۶۷
 فیبروتید، ۴۹۶
 فیبروآدنوم، ۵۱۵
 فیبروآلاستوم های پاییلاری، ۱۱۶
 فیبروز اندومیوکاری، ۱۱۱
 فیبروز کندوی عسلی، ۲۰۷
 فیبروز نهانزاد ریه (IPF)، ۲۰۶
 فیبروز وسیع پیشرونده (PMF)، ۲۱۰
 فیبروسارکوم، ۶۲۹
 فیبروسیتین، ۲۹۷
 فیبروماتوز آلتی، ۶۲۸
 فیبروماتوز کف دست، ۶۲۸
 فیبروماتوز ها، ۶۲۸
 فیبروم غیراستخوانی، ۶۰۸

لاکوناها، ۶۶۱	کیست کاذب پانکراس، ۴۳۹	کمپلکس رنک Ranke، ۲۳۷
لایه‌های نازک داخلی و خارجی، ۲۶۴	کیستهای ساده، ۲۹۶	کم خونی آپلاستیک، ۱۴۱
لایه الاستیک خارجی، ۱۲	کیستهای شکلاتی، ۴۹۱	کم خونی به واسطه از دست دادن خون، ۱۲۱
لایه الاستیک داخلی، ۱۲	کیستهای فولیکولی، ۴۹۸	کم خونی سلول داسی شکل، ۱۲۳
لرزش «پرشی»، ۶۸۳	کیستهای گنبد آبی، ۵۱۲	کم خونی فقر آهن، ۱۳۶
لکوانسفالوپاتی چندکانونی پیشرونده، ۶۷۴	کیستهای لوتینی، ۴۹۸	کم خونی میلوپتیزیک، ۱۴۲
لکودیستروفی ها، ۶۸۱	کیسه‌های آلونولی، ۱۸۹	کم خونی ناشی از بیماری مزمن، ۱۳۸
لکوسیتوز واکنشی، ۱۴۵	گ	کم خونی ناشی از فقر فولات (اسید فولیک)، ۱۳۹
لکومالاسی دور بطنی، ۶۶۷		کم خونی ناشی از کمبود ویتامین B12 (کوبالامین)، ۱۴۰
لکه‌های برگ زبان گنجشک، ۶۹۹	گاسترینوما، ۵۷۴	کم خونی وخیم، ۱۴۰
لکه‌های شاگرین، ۶۹۹	گالاکتوسل، ۵۱۱	کم خونی‌های ایمنونوهمولیتیک، ۱۳۲
لنتیجینو، ۷۰۲	گاموپاتی تک‌دومانی با اهمیت نامشخص (MGUS)، ۱۶۱	کم خونی‌های مگالوبلاستیک، ۱۳۸
لنفاتیک‌ها، ۱۳	گانگلیون، ۶۲۴	کم خونی‌های ناشی از کاهش خونسازی، ۱۳۶
لنفادم، ۵۱	گرانولوم اتوزینوفیلی، ۱۷۷	کم خونی‌های همولیتیک، ۱۲۰، ۱۲۱
لنفادنیت واکنشی، ۱۴۷	گرانولوماتوز وگنر، ۴۷	کم خونی‌های همولیزی ناشی از صدمه مکانیکی به گویچه‌های سرخ، ۱۳۳
لنفانژیوسارکوم، ۵۸	گرانولوم اینگوینال، ۴۷۶	کم کاری هیپوفیز، ۵۲۷
لنفانژیوم‌ها، ۵۴	گرانولوم گراویداروم، ۵۳	کم کاری هیپوفیز، ۵۳۲
لنفوگرانولوم آمیزشی، ۴۷۵	گرانول‌های زیموزن، ۴۳۴	کندروسارکوم، ۶۰۷
لنفوم، ۱۴۸	گره‌های طنابهای صوتی، ۲۶۰	کندروکلسینوز، ۶۲۲
لنفوم اولیه دستگاه عصبی مرکزی، ۶۹۷	گره‌های هبردن، ۶۱۴	کندروم مجاور قشر، ۶۰۶
لنفوم لنفوسیتیک کوچک، ۱۵۵	گستره توزیع گویچه سرخ (RDW)، ۱۱۹	کندروم‌ها، ۶۰۶
لنفوم منتشر سلول B بزرگ، ۱۵۸	گلوکوکورتیکوئیدها، ۵۷۵	کوارکتاسیون آنورت، ۷۲
لنفوم ناحیه حاشیه‌ای خارج گرهی، ۱۶۷	گلوومرولواسکلروز فوکال سگمنتال، ۲۷۲	کوتولگی تاناتوفوریک، ۵۹۲
لنفوم‌های سلول جبه‌ای، ۱۵۸	گلوومرولواسکلروز فوکال سگمنتال (FSGS)، ۲۷۱	کوتولگی هیپوفیزی، ۵۳۳
لنفوم هوچکین، ۱۶۴	گلوومرولونفریت حاد بعد از عفونت (بعد از استرپتوکوک)، ۲۷۸	کورینه باکتریوم دیفتری، ۲۶۰
لنفوم هوچکین اسکروز ندولار، ۱۶۴	گلوومرولونفریت سریع پیشرونده، ۲۸۱، ۲۶۳	کوریکارسینوم، ۵۰۸، ۴۵۳
لنفوم هوچکین با برتری لنفوسیت، ۱۶۵	گوآتر چند گرهی، ۵۴۳	کوله سیستیت، ۴۲۸
لنفوم هوچکین با سلولاریته مختلط، ۱۶۵	گوآتر کولوئید، ۵۴۳	کوله سیستیت حاد، ۴۲۸
لنگیدن پاشنه، ۴۸	گوآتر منتشر و مولتی ندولار، ۵۴۲	کوله سیستیت حاد بدون سنگ، ۴۲۹
لوسمی سلول مودار، ۱۶۸	گوم، ۴۶۹	کوله سیستیت گانگرنه، ۴۲۹
لوسمی لنفوسیتیک مزمن، ۱۵۵	گونه‌های نگریا، ۶۷۶	کوله سیستیت مزمن، ۴۲۹
لوسمی / لنفوم سلول T بزرگسالان، ۱۶۸	گیرنده‌های هسته‌ای هورمون تیروئید (TR)، ۵۳۴	کوله لیتیاژ، ۴۲۶
لوسمی میلوزن حاد، ۱۷۰	گیرنده پروتئین مورفونیک استخوان نوع ۲، ۲۲۲	کوندیلوما آکومیناتا، ۴۷۸
لوسمی میلوزن حاد (AML)، ۱۵۱	گیرنده رفتگر، ۲۸	کوندیلوما آکومیناتا (زگیل مقاربتی)، ۷۱۰
لوسمی میلوزن مزمن، ۱۷۳	گیرنده عامل رشد فیبروبلاستی نوع ۳ (FGFR3)، ۵۹۲	کوندیلوما آکومیناتا، ۴۸۱
لوله‌های فالوپ، ۴۹۷	گیرنده هورمون تیروئید (TRES)، ۵۳۴	کوندیلوما لاتا، ۴۶۹
لیپوپروتئین ه، ۲۶	ل	کوندیلوما لاتوم، ۴۸۱
لیپوسارکوم، ۶۲۷		کولوسیتوز، ۷۱۱
لیپوما، ۶۲۷	لارنژیت حاد، ۲۶۰	کهیر، ۷۰۲
لیکن اسکروز، ۴۸۰	لارنگوتراکتوبرونشیت، ۲۶۰	کیست بکر، ۶۲۴
لیکن پلان، ۷۰۷		کیست سینوئیدال، ۶۲۴
لیکن سیمپلکس مزمن، ۴۸۰، ۷۰۷		
لیومیوسارکوم، ۶۳۱		

لیومیوسارکومها، ۴۹۷

لیومیوم، ۴۹۶

لیومیومها، ۶۳۱

لیونیزاسیون نامطلوب، ۱۳۱

م

ماکروفاژهای سیگاری، ۲۱۹

ماکروگلوبولینمی والدنستروم، ۱۶۴

ماکول، ۷۰۲

مالاریا، ۱۳۴

مالاریای مغزی، ۱۳۵

ماه گرفتگی، ۵۲

مایکوباکتریوم توبرکلوز، ۲۳۴

متابلازی آپوکرین، ۵۱۲

متابلازی میلوئید همراه با میلو فیبروز اولیه، ۱۷۵

مترورازی، ۴۹۲

مثلث کادم، ۶۰۶

مجاری آلوتولی، ۱۸۹

مجرای شریانی باز، ۶۸

مجموعه گان، ۲۳۷

محور بافت چربی - انسولین، ۵۶۲

مدولای آدرنال، ۵۷۵

مدولوبلاستوم، ۶۹۶

مدیا، ۱۲

مرحله نهفته ابتدایی سیفلیس، ۴۶۸

مرحله نهفته تأخیری، ۴۶۸

مردانه شدن، ۵۸۰

مرگ قلبی ناگهانی (SCD)، ۷۴

مزوتلیوم بدخیم، ۲۱۳

معیارهای جونز، ۹۸

مفاصل، ۶۱۲

مفصل کاذب، ۶۰۰

مقاومت به انسولین، ۵۶۱

مکانیسم فرانک - استارلینگ، ۶۲

مگالانسفال، ۶۶۶

ملانوم، ۷۲۱

مننژیت، ۶۶۸

مننژیت آسپتیک، ۶۶۹

مننژیت باکتریایی، ۶۶۹

مننژیت چرکی حاد، ۶۶۹

مننژیت سلی، ۶۷۰

مننژیت مزمن، ۶۷۰

مننژیت ویروسی، ۶۶۹

مننژیومها، ۶۹۷

مننگوآنسفالیت ناشی از HIV، ۶۷۴

مننگوآنسفالیت، ۶۷۱

مننگوآنسفالیت آمیبی، ۶۷۶

منورازی، ۴۹۲

موکورمایکوز، ۲۴۷

موکورمایکوز رینوسربرال، ۲۴۸

مول مهاجم، ۵۰۸

مول ناقص، ۵۰۸

مول هیداتیدی فرم، ۵۰۷

مویرگها، ۱۳

میانگین حجم سلول (MCV)، ۱۱۹

میانگین غلظت هموگلوبین سلول (MCHC)، ۱۱۹

میانگین هموگلوبین سلول (MCH)، ۱۱۹

میکروآنژیوپاتی دیابتی، ۵۶۵

میکروآنژیوپاتیهای ترومبوتیک، ۱۸۳

میکروآنسفال، ۶۶۶

میکروسفالی، ۶۶۶

میکوزیس فونگوئیدس، ۱۶۸

میگزدم، ۵۳۶

میگزدم جلوی تیبا، ۵۴۰

میلومننگوسل، ۶۶۵

میلیونیز مرکزی پل مغزی، ۶۸۱

مینرالوکورتیکوئیدها، ۵۷۵

میوزیت استخوانی شونده، ۶۲۸

میوکارдит، ۱۰۴

میوکارديت افزایش حساسیت، ۱۱۲

ن

نئوپلازی درون ریز متعدد نوع ۱، ۵۸۷

نئوپلازی درون ریز متعدد نوع ۲، ۵۸۸

نئوپلازی متعدد درون ریز نوع ۲A، ۵۸۸

نئوپلازی متعدد درون ریز نوع ۲B، ۵۸۸

نئوپلاسمهای آلت تناسلی، ۴۴۹

نئوپلاسمهای بیضه، ۴۵۱

نئوپلاسمهای کبدی، ۴۲۱

نئوپلاسمهای کیستی، ۴۴۲

نئوپلاسمهای کیستی موسینی، ۴۴۳

نئوپلاسمهای لنفاوی، ۱۴۸

نئوپلاسمهای موسینی پایلاری داخل مجرای

(IPMNs)، ۴۴۳

نئوپلاسمهای میلوئید، ۱۶۹

نئوپلاسمهای هیستئوسیتی، ۱۷۷

نارسایی احتقانی قلب یا CHF، ۶۲

نارسایی سمت راست قلب، ۶۵

نارسایی غده فوق کلیه، ۵۸۱

نارسایی قلبی جبران نشده، ۶۳

نارسایی کبدی، ۳۸۰

ناقل فلزی دو ظرفیتی (DMT1)، ۱۳۶

ناهنجاری آرنولد - کیاری (ناهنجاری کیاری نوع

II)، ۶۶۶

ناهنجاری دندی - واکر، ۶۶۷

ناهنجاری ساق پای شمشیری، ۴۷۱

ناهنجاری کیاری نوع I، ۶۶۶

ناهنجاریهای حفره خلفی، ۶۶۶

ناهنجاریهای CNS، ۶۶۵

ندول تیروئیدی، ۵۴۳

ندولهای داغ، ۵۴۴

ندولهای زیرجلدی روماتوئید، ۶۱۷

ندولهای میکروگلیالی، ۶۵۲

نسبت FEV1 به FVC، ۱۹۳

نفروپاتی دیابتی، ۵۶۷

نفروپاتی ریفلکس، ۲۸۶

نفروپاتی نقرسی، ۶۲۰

نفروز میلومی، ۱۶۲

نفروکلسین، ۳۰۰

نفرولیتایزس، ۲۶۳

نفريت ارثی، ۲۸۰

نفريت بينابينی دارویی، ۲۸۷

نفريت توبولی بينابينی، ۲۸۳

نفرين، ۲۶۴

نقایص دیواره بطنی، ۷۰

نقایص فیبروز قشری، ۶۰۸

نقایص لوله عصبی، ۶۶۵

نقرس، ۶۱۹

نقرس اولیه، ۶۱۹

نقرس ثانویه، ۶۱۹

نقرس کاذب، ۶۲۲

نقص سپتوم بطنی (VSD)، ۶۷

نکروز آواسکولار، ۶۰۰

نکروز چربی ترومایی، ۵۱۴

نکروز حاد توبولی، ۲۸۸

نکروز فیبرینوئید، ۲۹۲

نکروز مرکز لوبولی، ۶۵

نکروز نوار انقباضی، ۸۳

هیپرپلازی آدنوماتوز آتیپیک، ۲۵۱
 هیپرپلازی اندومتر، ۴۹۳
 هیپرپلازی پاراتیروئیدی، ۵۵۴
 هیپرپلازی چندکانونی سلولی C، ۵۵۱
 هیپرپلازی گرهی پروستات، ۴۵۷
 هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (CAH)، ۵۸۰
 هیپرپلازی ندولار کانونی، ۴۲۱
 هیپرتروفی غیرقرینه، ۱۰۹
 هیپرتروئیدی، ۵۳۴
 هیپرکراتوز، ۷۰۲
 هیپرکلسترولمی، ۲۴
 هیپرکلسمی، ۵۵۳
 هیپرکورتیزولسم، ۵۷۵
 هیپرلیپیدمی، ۲۴
 هیپرهوموسیستینمی، ۲۶
 هیپوپاراتیروئیدی، ۵۵۷
 هیپوتیروئیدی، ۵۳۶
 هیپوسپادیاس، ۴۴۸
 هیپوفیز خلفی، ۵۳۳
 هیپوفیز قدامی، ۵۲۶
 هیدرواورتر، ۳۰۲
 هیدروسفالی، ۶۵۲
 هیدروسل، ۴۵۰
 هیدرونفروز، ۳۰۱
 هیستوسیتوز، ۱۷۷
 هیستوسیتوز سلول لانگرهانس، ۱۷۷
 هیگروم کیستیک، ۵۴

ی

یرقان، ۲۸۱

هیپاتیت خودایمن، ۴۰۱
 هیپاتیت رعدآسا، ۳۹۹
 هیپاتیت مزمن، ۳۹۹
 هیپاتیت ویروسی، ۳۹۱، ۳۹۲
 هذیان خودبزرگ بینی، ۶۷۰
 هسته‌ای نکروتیک، ۳۰
 هسته‌های «چشم آبی یتیم»، ۵۴۸
 هماتوسل، ۴۵۰
 هماتوم نبض‌دار، ۳۴
 همانژیواندوتلیوم، ۵۷
 همانژیوپری سیتوم، ۵۸
 همانژیوم غاری، ۵۳
 همانژیوم مویرگی، ۵۳
 همانژیوم‌ها، ۵۳
 هموتوراکس، ۲۵۸
 هموروئید، ۵۰
 هموسیدروز ایدیوپاتیک ریوی، ۲۲۴
 هموسیدرین، ۲۲۴
 هموفیلوس دوکرهای، ۴۶۹
 هموفیلی A، ۱۸۴
 هموگلوبین بارت، ۱۲۸
 هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (PNH)، ۱۳۱
 همولیز خارج عروقی، ۱۲۲
 همی‌آنوپیی دوطرفه تمپورال، ۵۲۷
 هورمون پاراتیروئید (PTH)، ۵۵۲
 هولوپروزنسفالی، ۶۶۶
 هوموسیستینوری، ۲۶
 هیپرادرنالیسم، ۵۷۵
 هیپرآلدوسترونسم، ۵۷۸
 هیپراسپنسم، ۱۸۷
 هیپوپاراتیروئیدی، ۵۵۳
 هیپرپرولاکتینمی، ۵۳۱

نکروز هیپوفیز پس از زایمان (نکروز شیپهان)، ۱۸۱
 نمای آسمان پرستاره، ۱۶۰
 نورالژی بعد از عفونت هرپس، ۶۷۲
 نوروپاتی دیابتی، ۵۶۹
 نوروسیتوم مرکزی، ۶۹۶
 نورونوفاژی، ۶۵۲
 نورون‌های قرمز، ۶۵۱

و

واریس مری - معده، ۳۸۷
 واریس‌های مری، ۵۰
 وازوآزاروم، ۱۲
 واژن، ۴۸۳
 واژینیت، ۴۸۳
 واژینیت کاندیدایی، ۲۴۶
 واسکولیت، ۴۰، ۶۶۱
 واسکولیت لوکوسیتوکلستیک، ۴۶
 واکنش‌های شبه‌لوسمی، ۱۴۵
 وزیکول، ۷۰۲
 ویروس هاری، ۶۷۳
 ویروس هیپاتیت A، ۳۹۲
 ویروس هیپاتیت B، ۳۹۴
 ویروس هیپاتیت C، ۳۹۷
 ویروس هیپاتیت D، ۳۹۸
 ویروس هیپاتیت E، ۳۹۸

ه

هپاتوگلوبین، ۱۲۲
 هاشی توکسیکوز، ۵۳۸
 هانتینگتین، ۶۸۹
 هیپاتیت حاد، ۳۹۹